

CAMILLA OLIVEIRA MENDES

Efeito do tempo de estocagem e da lavagem de hemácias na homeostase do potássio na transfusão sanguínea durante o choque hemorrágico: estudo experimental em porcos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e
Medicina Perioperatória

Área de concentração: Anestesia e Analgesia

Orientadora: Prof. Dra. Maria José Carvalho Carmona

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2022**

CAMILLA OLIVEIRA MENDES

Efeito do tempo de estocagem e da lavagem de hemácias na homeostase do potássio na transfusão sanguínea durante o choque hemorrágico: estudo experimental em porcos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e
Medicina Perioperatória

Área de concentração: Anestesia e Analgesia

Orientadora: Prof. Dra. Maria José Carvalho Carmona

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mendes, Camilla Oliveira

Efeito do tempo de estocagem e da lavagem de hemácias na homeostase do potássio na transfusão sanguínea durante o choque hemorrágico : estudo experimental em porcos / Camilla Oliveira Mendes. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de Concentração: Anestesia e Analgesia.

Orientadora: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1.Choque hemorrágico 2.Transfusão de eritrócitos 3.Hipercalemia 4.Lavagem de hemácias 5.Suínos

USP/FM/DBD-125/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese à minha família que tanto me apoiou nos momentos de dificuldade.

Aos meus pais que sempre inspiraram;

Ao meu esposo e aos meus filhos por todo carinho e aceitação.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Doutor Joel Avancini Rocha Filho e Doutora Estela Regina Ramos Figueira por me ensinarem e orientarem nos primeiros momentos de trabalho.

À Professora Doutora Maria José Carvalho Carmona por me aceitar e acolher de forma primorosa sendo um exemplo de profissional a ser seguido.

Ao Médico Veterinário Alessandro Rodrigues de Carvalho Martins por ter me apresentado, incentivado e inspirado no caminho do ensino.

Aos técnicos do laboratório LIM 37 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por toda parceria.

Aos demais profissionais envolvidos nesta conquista.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Aneliense Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão
de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo Primário	8
2.2 Objetivo Secundário	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1 Choque Hemorrágico	10
3.2 Reanimação Volêmica no Choque Hemorrágico	14
3.3 Lesão de Estocagem	16
3.4 Lavagem da Bolsa de Concentrado de Hemácias	19
4 MÉTODOS	21
4.1 Avaliação Ética	22
4.2 Preparo e Monitorização dos Animais	22
4.3 Hemorragia e Protocolo de Ressuscitação	24
4.4 Coleta, Armazenamento e Preparação do Sangue	25
4.5 Observação e Mensurações	26
4.6 Análise Estatística	26
5 RESULTADOS	27
5.1 Dados Demográficos do Estudo	28
5.2 Qualidade dos Concentrados de Hemácias Armazenamento por 21 Dias	28
5.3 Qualidade dos Concentrados de Hemácias Estocados por 21 dias após Lavagem	30
5.4. Hemodinâmica, Oxigenação Sistêmica e Homeostase do Potássio após Choque Hemorrágico	31
5.5 A Transfusão de Concentrado de Hemácias Estocados por 5 e 21 dias e o Cálcio Ionizado	35
5.6 A Transfusão de Concentrados de Hemácias Lavadas Relacionado ao Potássio e ao Cálcio Ionizado	36
5.6 Transfusão de Concentrados de Hemácias Estocados a 21 Associado a Dosagem de K Arteriovenoso-central, Hiperpotassemia, Arritmia e Morte	37
5.7 A Transfusão de Concentrado de Hemácias Armazenada por 5 Dias	40
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	50
8 ANEXOS	52
9 REFERÊNCIAS	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	-	Análise de variância para medidas repetidas
AS-1	-	Adsol preservative
ATP	-	Adenosina trifosfato
BE	-	Excesso de base
bpm	-	Batimentos por minuto
CAM	-	Concentração alveolar mínima
CH	-	Choque hemorrágico
cHem	-	Concentrado de hemácias
CPDA-1	-	Citrato-fosfato-dextrose com adenina
DAMPs	-	Alarminas
DAVK	-	Diferença arteriovenosa-central de K ⁺
DO ₂	-	Oferta de oxigênio
ECG	-	Eletrocardiograma
FC	-	Frequência cardíaca
HAT	-	Hipercalemia associada à transfusão
HCO ₃	-	Bicarbonato
Hct	-	Hematócrito
Hiperk ⁺	-	Hipercalemia
iCa	-	Cálcio ionizado
K ⁺	-	Potássio
KA	-	Potássio arterial
K _{ATP}	-	ATP-sensíveis
KV	-	Potássio venoso
PAM	-	Pressão arterial sistêmica média
PC	-	Parada cardíaca
PCHAT	-	Parada cardíaca hipercalemica associada à transfusão
PCO ₂	-	Pressão parcial de gás carbônico
PVC	-	Pressão venosa central
RL	-	Ringer lactato
ScvO ₂	-	Saturação de oxigênio venoso central
TdP	-	Torsade de Pointes
TRALI	-	Lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão
VO ₂	-	Consumo de oxigênio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Eletrólitos, glicose, pH, bicarbonato e gases sanguíneos nas bolsas de concentrado de hemácias.....	29
Tabela 2 - Eletrólitos, glicose, pH, bicarbonato e gases sanguíneos nas bolsas hemácias lavadas antes e após a lavagem	30
Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	<i>Box-plot</i> da distribuição das concentrações de potássio nos concentrados de hemácias	29
Gráfico 2 -	Pressão arterial média do momento basal até 30 minutos após a transfusão.....	32
Gráfico 3 -	pH arterial do momento basal até 30 minutos após a transfusão	34
Gráfico 4 -	Cálcio ionizado arterial do momento basal até 30 minutos após a transfusão.....	35
Gráfico 5 -	Potássio arterial do momento basal até 30 minutos após a transfusão	36
Gráfico 6 -	Diferença arteriovenosa-central de potássio do momento basal até 30 minutos após a transfusão	37
Gráfico 7 -	Curva de Kaplan-Meier para 30 minutos após transfusão com concentrado de hemácias	39
Gráfico 8 -	Níveis arteriais de potássio e cálcio ionizado nos animais sobreviventes e não-sobreviventes nos 2,5 minutos após a transfusão com cHem armazenadas por 21 dias	39

RESUMO

Mendes CO. *Efeito do tempo de estocagem e da lavagem de hemácias na homeostase do potássio na transfusão sanguínea durante o choque hemorrágico: estudo experimental em porcos [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: a hipercalemia (HiperK⁺) resultante da transfusão de concentrado de hemácias (cHem) é reconhecida como complicação transfusional grave e relatos de séries de casos de parada cardíaca na reanimação do choque hemorrágico (CH) foram atribuídos a HiperK⁺ transfusional. A hipótese testada neste estudo é a de que a transfusão rápida de cHem com maior tempo de estocagem durante a ressuscitação do CH causa HiperK⁺ e que a transfusão de cHem com menor tempo de estocagem e a lavagem pré-transfusional do cHem com maior tempo de estocagem previne esta alteração. **MÉTODOS:** vinte e quatro suínos anestesiados foram submetidos ao choque hemorrágico (pressão arterial média de 30 mmHg a 40 mmHg e saturação de oxigênio no sangue venoso central < 45%) e ressuscitação com cHem: armazenado por 21 dias (grupo CHEM 21); armazenado por 21 dias e lavados imediatamente antes da transfusão (grupo CHEM 21L); e armazenado por 5 dias (grupo CHEM 5). Vinte e quatro suínos adicionais foram usados como doadores de sangue. Os animais foram estudados em sete momentos: basal, choque, e aos 2, 5, 10, 20 e 30 minutos do período após a reposição sanguínea. **RESULTADOS:** os CHEM 21 apresentaram os maiores níveis de potássio (24,75 ± 3,21 mEq/L vs. 11,12 ± 1,99 mEq/L no CHEM 5 e 7,47 ± 1,57 mEq/L no CHEM21L, P < 0,001). Aos 2,5 minutos de transfusão, o grupo CHEM 21 apresentou maiores níveis de K⁺ (9,57 ± 3,38 mEq/L vs. 5,40 ± 0,88 mEq/L no CHEM 5, e 6,54 ± 2,29 mEq/L no CHEM 21L, P < 0,05). Quatro dos oito animais do grupo CHEM 21 apresentaram arritmias ventriculares com evolução para parada cardíaca (PC) e óbito durante os primeiros 5 minutos da transfusão, diferentemente dos outros grupos onde nenhum animal apresentou arritmia transfusional. Os animais não sobreviventes apresentaram um padrão eletrocardiográfico (ECG) semelhante; taquicardia ventricular polimórfica com alargamento progressivo do QRS evoluindo com ritmo sino ventricular com progressão rápida para fibrilação ventricular e atividade elétrica sem pulso. As alterações ECG dos animais que sofreram PC foram associadas a elevado K⁺ (12,55 ± 1,57 mEq/L) e baixo cálcio ionizado (iCa) (3,40 ± 0,42 mg/dL) transfusional, comparado aos animais que não tiveram PC do mesmo grupo (K⁺: 6,60 ± 0,82 mEq/L; iCa: 4,09 ± 0,26 mg/dL). A diferença arteriovenosa-central de K⁺ aumentou imediatamente após a transfusão no grupo CHEM 21 (2,2 ± 2,59 mEq/L vs. -0,01 ± 0,50 mEq/L no CHEM 5 e 0,97 ± 0,94 no CHEM 21L, P = 0,001), e teve maior aumento nos animais não sobreviventes (4,53 ± 2,16) comparado aos sobreviventes (0,45 ± 0,87 mEq/L) do mesmo grupo. **CONCLUSÕES:** o choque hemorrágico, a transfusão rápida de cHem estocadas por 21 dias foi associada à HiperK⁺, diminuição de cálcio ionizado, arritmias ventriculares complexas, PC e morte. A transfusão de cHem estocado por 5 dias resultou em hipocalcemia. A lavagem pré-transfusional do cHem estocado por 21 dias preveniu a ocorrência de todas essas alterações.

Descritores: Choque hemorrágico; Transfusão de eritrócitos; Hipercalemia; Lavagem de hemácias; Suínos.

ABSTRACT

Mendes CO. *Effect of storage time and red blood cell washing on potassium homeostasis in blood transfusion during hemorrhagic shock: an experimental study in pigs* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

INTRODUCTION: hyperkalemia (HiperK⁺), resulting from packed red blood cells (PRBC) transfusion has long been recognized as a life-threatening transfusion complication. Case series and reports indicate that cardiac arrest developed during the rescue of hemorrhagic shock (HS) can be attributed to the transfusion-associated hyperkalemia. The hypothesis tested in this study is that rapid transfusion of PRBC with increased storage time during resuscitation of HS is associated with HiperK⁺, which can be prevented by washing PRBC immediately before transfusion. **METHODS:** twenty four anesthetized pigs were subjected to HS (mean arterial pressure 30 to 40 mmHg and central venous oxygen saturation <45%) and resuscitation with PRBC: stored for 21 days (PRBC 21 group); stored for 21 days and washed before transfusion (PRBC W group); and stored for 5 days (PRBC 5 group). An additional 24 animals were used as blood donors. The animals were studied in 7 moments: baseline, shock, and at 2.5; 10; 20 and 30 minutes from time after blood transfusion. **RESULTS:** the PRBC 21 bags showed the higher potassium levels (K⁺) (24.75 ± 3.21 vs. 11.12 ± 1.99 mEq/L, in PRBC 5 and 7.47 ± 1.57 mEq/L in PRBC W, $P < 0.001$). After 2.5 minutes transfusion, the PRBC 21 group presented the higher K⁺ levels of (9.57 ± 3.38 vs. 5.40 ± 0.88 mEq/L in PRBC 5, and 6.54 ± 2.29 mEq/L in PRBC W, $P < 0.05$) and acute cardiac arrhythmia and arrest were only observed in this group (4 out of 8) until 5 min of transfusion. The non-survival animals presented an electrocardiographic pattern (ECG) similar; polymorphic ventricular tachycardia with progressive enlargement of QRS complex with rapid progression to ventricular fibrillation and pulseless electrical activity ECG. The ECG changes in animals that suffered CA were associated with HiperK⁺ (12.55 ± 1.57 mEq/L) and low ionized calcium (iCa) (3.40 ± 0.42 mg/dl) transfusion levels, compared with animals from the same group that did not presented CA (K⁺: 6.60 ± 0.82 mEq/L; iCa: 4.09 ± 0.26 mg/dL). The arteriovenous-central K⁺ difference increased immediately after transfusion in PRBC 21 group (2.2 ± 2.59 mEq/L vs. 0.01 ± 0.50 mEq/L in PRBC 5 and 0.97 ± 0.94 in PRBC W, $P = 0.001$), the increase was more pronounced in the non-survival animals (4.53 ± 2.16) compared to the survivals (0.45 ± 0.87 mEq/L). **CONCLUSIONS:** in hemorrhagic shock, rapid transfusion of PRBC stored for 21 days was associated with HiperK⁺, decreased ionized calcium, acute cardiac arrhythmia and arrest and death. Transfusion of PRBC stored for five days resulted in calcium decrease. Washing PRBC stored for 21 days prevented all these alterations.

Descriptors: Shock hemorrhagic; Erythrocyte Transfusion; Hypercalemia; Wash red blood cells; Swine.

1 INTRODUÇÃO

O choque hemorrágico é uma das principais causas de morte precoce em pacientes com trauma^{1,2}. Atinge mais que 40% de mortalidade sendo ainda um desafio nas salas de emergência¹.

Durante o choque, há uma redução do volume intravascular intensa ocasionando uma diminuição da perfusão tecidual com consequente hipóxia celular e danos metabólicos causados por transtornos microcirculatórios³.

Com o objetivo de manter a oxigenação tecidual durante a hemorragia utiliza-se a reanimação com fluidos, uso de vasopressores e transfusão sanguínea para prevenir ou corrigir as alterações provocada pelo trauma. Nas últimas décadas, apesar dos grandes avanços no entendimento da fisiopatologia do choque hemorrágico, a estratégia de reanimação volêmica ótima é controversa devido a escolha do fluido⁴. Porém, a principal fonte de reanimação do choque hemorrágico tem sido as transfusões com hemoderivados⁵.

A hipercalemia (hiperk⁺) durante a transfusão de sangue tem sido reconhecida como uma complicação transfusional com risco de morte. Diversos estudos têm identificado a hipercalemia associada à transfusão (HAT), durante o tratamento do choque hemorrágico, como uma causa de parada cardíaca⁶⁻¹¹. Apesar de LeVeen *et al.*⁶, em 1960, terem publicado a primeira pesquisa clínica demonstrando a parada cardíaca após a transfusão maciça de sangue estocado hiperpotassêmico, artigo de revisão reforça que ainda faltam estudos para se esclarecer esta associação¹².

Durante o seu armazenamento, as hemácias e seu meio de preservação passam por alterações morfológicas e bioquímicas graduais,

referidas como lesão de estocagem, levando ao acúmulo de contaminantes com efeitos nocivos ao receptor. Evidências disponíveis sugerem que o tempo de estocagem do sangue tem impacto direto na gravidade do desfecho adverso da transfusão sanguínea¹³⁻¹⁶. Uma alteração consistente que acompanha o armazenamento de hemácias é o aumento nos níveis de potássio (K^+) no sobrenadante dos concentrados de hemácias que pode estar relacionado ao desenvolvimento de hipercalemia associada à transfusão. A concentração de K^+ no fluido sobrenadante das unidades de concentrado de hemácias (cHem) aumenta linearmente a uma taxa de aproximadamente 1 mEq/dia¹⁷. Dependendo do tipo de solução de armazenamento, a concentração de K^+ sobrenadante pode alcançar níveis tão altos quanto 78,5 mEq/L após 35 dias de estocagem em CPDA-1 e 50 mEq/L após 42 dias em AS-1¹⁸. Este aumento no K^+ extracelular é consequência da hemólise que aumenta com o tempo de armazenamento, e do comprometimento da bomba de sódio-potássio ATP dependente, que compromete a recaptção do K^+ que extravasa lentamente das hemácias durante a estocagem em baixa temperatura¹⁷.

O aumento de K^+ no sobrenadante dos concentrados de hemácias durante o armazenamento pode não ser a única causa de parada cardíaca hipercalemica associada à transfusão (PCHAT). Outras alterações biológicas progressivas que acompanham a lesão de estocagem dos eritrócitos pode também desempenhar este papel. Sabe-se que a deformidade da membrana dos eritrócitos diminui progressivamente durante o período de armazenamento e assim durante o processo de transfusão, como resultado

da quebra de hemácias frágeis, hemólise intravascular com liberação adicional de K^+ pode ocorrer durante o processo transfusional no receptor e constituir fator de risco adicional a hiperpotassemia associada a transfusão¹⁹⁻²¹. A hipocalcemia e hipomagnesemia agudas, secundárias a alta concentração de citrato presente nos cHem, são causas descritas de potencialização dos efeitos cardíacos da hiper K^+ e da parada cardíaca transfusional no receptor durante a transfusão maciça de cHem.

Apesar da transfusão sanguínea de rotina ser conhecida por ser bem tolerada com pouco efeito no nível sérico do K^+ do receptor, a transfusão maciça e rápida de cHem com altas concentrações de K^+ tem sido responsabilizada por aumentar o K^+ sérico para níveis perigosos em diversas condições clínicas de hipotensão hemorrágica^{6,8,22}. As evidências disponíveis suportam que neonatos e crianças, pacientes maciçamente transfundidos, cirurgia de trauma e transplante hepático estão sob alto risco de parada cardíaca hipercalemica associada à transfusão. A lavagem do concentrado de hemácias antes da transfusão e o uso de filtro de absorção de K^+ têm sido estudados para se reduzir a quantidade de K^+ na unidade de hemácias estocada, mas a eficácia clínica destes métodos em evitar a HAT em pacientes de risco ainda precisa ser demonstrada²³.

Dois fatores principais podem explicar a dificuldade de se entender a fisiopatologia da parada cardíaca hipercalemica associada à transfusão. Primeiro, os mecanismos multifatoriais envolvidos, incluindo aumento do tempo de estocagem do sangue, alto volume transfusional de sangue, alta velocidade de transfusão, transfusão de hemácias irradiadas e fatores

relacionados ao receptor, tais como pouca idade e tamanho, e presença de hipovolemia e hipoperfusão^{11,12}. O mecanismo multifatorial pode explicar a dificuldade de se desenhar e realizar um estudo experimental com todos os fatores fundamentais atuando juntos. O segundo fator pertence às características, aguda, transitória e silenciosa da hipercalemia associada à transfusão, que pode não ser reconhecida naqueles que morrem precocemente durante a transfusão maciça de sangue e assim a gravidade do choque hemorrágico parece explicar a causa da parada cardíaca. Outra característica do fenômeno é seu rápido desaparecimento naqueles que tem uma reanimação de sucesso. De fato, nos seres humanos, a hipocalemia tem sido relatada como o achado mais consistente no período após reanimação do choque hemorrágico, sendo este um fato que pode dificultar o entendimento da ocorrência de hiperK⁺ prévia.

Estudos experimentais indicam que a hipovolemia é um fator-chave para o desenvolvimento de hipercalemia no choque hemorrágico²⁴⁻³¹. Em estudo anterior do grupo de pesquisa envolvido, foram identificados aumentos agudos no K⁺ sérico, que não foram relacionados à acidose arterial em todos os animais submetidos ao choque hemorrágico. Este aumento de K⁺ foi diretamente correlacionado à gravidade da hipovolemia, à gravidade da hipóxia tecidual e à mortalidade dos animais^{29,30}. Apesar de ainda não ter sido demonstrado que a hipercalemia acompanha o choque hemorrágico em humanos, o aumento agudo no K⁺ sérico tem sido relatado em diversas condições de hipóxia tecidual global experimental e em diferentes espécies animais^{29,30}.

A hipótese é que a administração rápida de concentrado de hemácias estocadas por 21 dias no resgate do choque hemorrágico está associada a aumentos críticos dos níveis de potássio sérico quando comparada com a infusão de hemácias com curto tempo de estocagem.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o efeito imediato da transfusão sanguínea maciça realizada com concentrado de hemácias estocados há 5 dias, 21 dias e 21 dias lavado imediatamente antes da transfusão, analisando o efeito do tempo de estocagem dos cHem no desenvolvimento de hipercalemia transfusional durante a reanimação do choque hemorrágico.

2.2 Objetivo Secundário

Analisar outras alterações bioquímicas e eletrolíticas encontradas nos diferentes tempos de estocagem do concentrado de hemácias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Choque Hemorrágico

A definição de choque sofreu várias mudanças até os dias de hoje³². Como definição atual, choque ocorre quando há um desequilíbrio entre oferta (DO_2) e consumo (VO_2) de oxigênio nos tecidos resultando em hipóxia tecidual^{28,32-34}. Ou seja, pode-se definir como choque um estado de má perfusão tecidual³⁵. Pode ser classificado em choque hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo ou distributivo³². O choque hemorrágico é um tipo de choque hipovolêmico, que ocorre quando há hemorragia grave, levando a redução do volume circulante com redução do débito cardíaco e diminuição da pressão de perfusão dos órgãos³⁶.

O choque hemorrágico é uma das principais causas de morte nos tempos atuais, sendo a quarta causa de morte de pessoas de todas as idades e uma das principais causas de mortalidade de pacientes até 45 anos^{26,28}. Possui como principais causas o trauma, hemorragia materna, hemorragia gastrointestinal, hemorragia perioperatória, distúrbios de coagulação, terapia antitrombótica e ruptura de aneurisma^{33,37}. Mais da metade dos pacientes que apresentam hipovolemia com choque hemorrágico morrem nas primeiras 24 horas²⁸.

O choque hemorrágico provoca diversas alterações que podem se tornar irreversíveis se não tratadas. Juntamente com a redução do débito

cardíaco há uma redução da entrega de oxigênio aos tecidos porém o consumo de oxigênio é mantido, o que reflete em uma maior taxa de extração de oxigênio³⁷.

No nível tecidual, a hipovolemia e a redução de débito cardíaco provocam uma série de mecanismos compensatórios com o objetivo de restaurar a perfusão tecidual⁵ provocando vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e inotropismo cardíaco^{28,32,37}. A vasoconstrição periférica, juntamente com a hipotensão, podem afetar órgãos como rins, fígado, músculo esquelético, intestino e pele, podendo levar a disfunção de múltiplos órgãos^{28,32}. A hipotensão quando severa resulta em redução do fluxo sanguíneo cerebral e redução da pressão de perfusão coronariana, levando a uma anoxia cerebral e arritmia cardíaca seguida de parada cardíaca em poucos minutos^{33,36}.

No nível celular, devido a entrega deficitária de oxigênio, substâncias como ácido láctico, fosfatos inorgânicos e radicais de oxigênio são liberados. Há ainda liberação de alarminas (DAMPs) como DNA mitocondrial e peptídeos formil que estimulam o estado inflamatório sistêmico³³. A função celular é mantida enquanto tiver adenosina trifosfato (ATP), oriundo tanto de via aeróbica como anaeróbica, suficiente para síntese proteica e funções contráteis³⁷. Com o esgotamento do ATP, acidose celular, geração de radicais livres de oxigênio e perdas de nucleotídeos de adenina da célula há quebra da homeostase celular culminando em lesão irreversível, falha e morte celular^{32,33}.

Ocorrem mudanças na coagulação durante o choque hemorrágico. Há lesões endoteliais provocadas pelo desprendimento sistêmico da barreira protetora de glicocálice oriundas do débito de oxigênio e liberação de catecolaminas. No local da hemorragia há formação do tampão homeostático pela atuação da cascata de coagulação e, em áreas mais distintas, ocorre atividade fibrinolítica aumentada para evitar a formação microtrombos. No entanto, pelo excesso de atividade da plasmina e a auto-heparinização pode culminar em uma hiperfibrinólise patológica e coagulopatia difusa aumentando ainda mais a mortalidade³³.

Alterações eletrolíticas também colaboram para aumentar a gravidade do choque hemorrágico. Estudos experimentais indicam que a hipovolemia é um fator-chave para o desenvolvimento de hipercalemia no choque hemorrágico²⁴⁻³¹. Rocha Filho *et al.*^{29,30} identificaram aumentos agudos no K⁺ sérico, que não foram relacionados à acidose arterial em todos os animais submetidos ao choque hemorrágico. Este aumento de K⁺ foi diretamente correlacionado à gravidade da hipovolemia, à gravidade da hipóxia tecidual e à mortalidade dos animais^{29,30}. Apesar de ainda não ter sido demonstrado que a hipercalemia acompanha o choque hemorrágico em humanos, o aumento agudo no K⁺ sérico tem sido relatado em diversas condições de hipóxia tecidual global experimental e em diferentes espécies animais^{29,30}.

Ainda segundo Rocha Filho *et al.*^{29,30} após o início da isquemia, a produção de ATP é dada pelo metabolismo anaeróbico. A bomba de sódio-potássio apresenta sua ação inibida durante processo isquêmico o que

reduz o influxo de K para as células. Acredita-se também que o canal de K sensível ao ATP, que é ativado durante o processo de isquemia, é o principal mecanismo que contribui para que ocorra o aumento do efluxo de K celular. Ao mesmo tempo o encolhimento do espaço extracelular devido a hipovolemia, contribuiu para a quebra da homeostase do potássio durante isquemia.

Outro fator relevante é que com a ativação dos canais K/ATP dependente, há hiperpolarização da membrana plasmática que com o tempo fecha os canais de cálcio (Ca) reduzindo o influxo de cálcio para célula, provocando redução dos níveis de cálcio intracelular.

Devido a hipoperfusão tecidual que ocorre no choque hemorrágico, há aumento do lactato sérico devido a diminuição no fornecimento de oxigênio para os tecidos³⁸.

O tratamento principal do choque é a retirada da causa. O ponto crucial para reverter as alterações provocadas pelo choque hemorrágico é a restauração da volemia e o controle rápido da hemorragia^{33,37}.

3.2 Reanimação Volêmica no Choque Hemorrágico

A principal fonte de reanimação do choque hemorrágico tem sido as transfusões com hemoderivados. No período da primeira guerra mundial o sangue total do tipo O foi o produto de escolha para reanimação volêmica pela facilidade de obtenção pela doação direta dos combatentes⁵. Após esse período, houve o uso de cristaloides e coloides para substituir o uso do sangue total tanto em civis como em militantes. Isso ocorreu em partes pelo alto risco de transmissão de doenças infecciosas com sangue e derivados^{5,33,36}. Porém, essa prática foi mal difundida e houve o uso excessivo de cristalóide onde foi observado um aumento de coagulopatia, edema intersticial, síndrome compartimental, síndrome do desconforto respiratório agudo e falência de múltiplos órgãos^{5,36}.

Segundo Cannon³³ o uso excessivo de cristalóide pode diluir a capacidade de transporte de oxigênio e dos fatores de coagulação assim como uso de soluções cristaloides ácidas piora a acidose. Pode haver ainda destruição de coágulos que já estejam tamponando o foco do sangramento³⁴ e, o uso de fluidos frios piora a perda de calor, levando a uma tríade na grande fatal em sua maioria: coagulopatia, acidose e hipotermia.

A transfusão maciça tem como definição uma transfusão de 10 unidades de concentrado de hemácia em 24 horas³⁹. Os protocolos de transfusão maciça se tornaram rotina em alguns centros de trauma. Possui como principal pilar restaurar a volemia, a atividade homeostática e o transporte de oxigênio^{39,40}. Com o uso dos protocolos de transfusão maciça foi possível permitir a minimização da quantidade de cristalóide em pacientes com sangramento.

O protocolo preconiza o uso de transfusão balanceada com proporções de 1:1:1: e 1:1:2 (plasma, plaquetas e hemácias) e tem sido relacionado a uma redução da mortalidade. Quanto mais precoce a instituição da terapia melhor será o resultado da reanimação volêmica do paciente³⁹.

Há reações transfusionais que podem ocorrer como lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão (TRALI), sobrecarga circulatória, imunomodulação, inflamação, infecção e trombose²³.

Em pacientes com sangramento ativo ocorre uma série de alterações metabólicas e eletrolíticas. Quando necessitam de transfusão maciça, essas alterações podem se adicionar e agir mutuamente. Alterações do cálcio, potássio e magnésio podem ser potencializadas por transfusão. A hipomagnesemia transfusional é comum e está associada à hipocalcemia em pacientes com sangramento crítico requerendo transfusão maciça. Foi levantada a hipótese de que a toxicidade do citrato na bolsa pode levar a uma hipomagnesemia pós-transfusional pois o magnésio tende a se ligar ao citrato reduzindo sua circulação. O mesmo ocorre com o cálcio, que é quelado pelo citrato^{36,48}.

3.3 Lesão de Estocagem

Os concentrados de hemácias possuem um tempo de estocagem aceitável de 42 dias¹³. A capacidade de armazenamento de hemocomponentes melhora sua disponibilidade, porém com o tempo, o armazenamento provoca efeito deletério na qualidade do hemocomponente¹⁷. O uso de hemácias neste período é permitido, apesar de sua associação a um maior risco de morte¹³.

Houve uma evolução significativa nos meios de preservação das hemácias durante as últimas décadas. As novas soluções de armazenamentos aprovadas são baseadas na viabilidade da membrana das hemácias e nas concentrações de ATP. O objetivo maior foi reduzir a hemólise e desta maneira manter as células viáveis por mais tempo. A temperatura ideal de armazenamento é entre 1 °C e 6 °C. Temperaturas menores que -0,5 °C podem congelar as hemácias e temperaturas maiores podem promover o consumo rápido dos nutrientes da bolsa^{17,41}.

Com o tempo de estocagem, as hemácias e seu meio de preservação sofrem lesões de armazenamento onde passam por alterações morfológicas e bioquímicas graduais, referidas como lesão de estocagem, levando ao acúmulo de contaminantes com efeitos nocivos ao receptor. Evidências disponíveis sugerem que o tempo de estocagem do sangue tem impacto direto na gravidade do desfecho adverso da transfusão sanguínea¹³⁻¹⁶.

As alterações metabólicas das hemácias armazenadas podem ocorrer desde a remoção das hemácias da circulação do doador até o

armazenamento em solução ácida com volume limitado e em temperatura baixas. Ocorre depleção dos substratos extracelulares e acúmulo de metabólicos no momento da estocagem o que favorece para as lesões de estocagem a longo prazo⁴¹. A glicose é a principal fonte de energia para as hemácias armazenadas. Pela glicólise, juntamente com a liberação do ATP, ocorre liberação de ácido láctico e prótons que se acumulam e podem acidificar o meio retardando por sua vez a glicólise, o que reflete na redução da produção de ATP à medida que o armazenamento persiste¹⁷.

Em temperaturas mais baixas, aproximadamente 3 °C, a glicólise ocorre 10 vezes mais lentamente do que em temperatura ambiente (25 °C).. É também responsável pelo desligamento da principal bomba de sódio da membrana para a bomba de potássio, que é dependente de ATP. Como resultado, o potássio, que é liberado lentamente das hemácias, não retorna para o espaço intracelular e a concentração de K⁺ no fluido sobrenadante das unidades de concentrado de hemácias aumenta linearmente a uma taxa de aproximadamente 1 mEq/dia¹⁷. Dependendo do tipo de solução de armazenamento, a concentração de K⁺ sobrenadante pode alcançar níveis tão altos quanto 78,5 mEq/L após 35 dias de estocagem em CPDA-1 e 50 mEq/L após 42 dias em AS-1¹⁸.

Além das alterações metabólicas, ocorre ainda alterações morfológicas que reduzem a estabilidade das hemácias. A deformidade da membrana dos eritrócitos aumenta progressivamente durante o período de armazenamento. Alteram de discos bicôncavo liso para esferas grosseiras irregulares, chamados esferoquinócitos, que são revertidos pelo aumento

da temperatura da bolsa. Outras alterações como soltura de membrana pela formação de microvesículas já são lesões irreversíveis. Essas mudanças se dão por alterações reológicas, aumento da viscosidade e da redução do fluxo em sistemas capilares¹⁷.

Além disso, ocorre lesão oxidativa de lipídeos e proteínas, alterações na afinidade e na entrega de oxigênio e aumento da adesão de hemácias as células endoteliais¹⁷. Como consequência os eritrócitos ficam mais propensos a hemólise com alterações secundárias de hipercalemia, liberação de proteínas ativas, lipídios, hemoglobina e, posteriormente heme e ferro na solução de armazenamento e na circulação do receptor da transfusão¹²⁻¹⁶.

O conteúdo liberado causa depleção de óxido nítrico, vasoconstrição, agregação plaquetária e inflamação no receptor. Os lipídios bioativos, citocinas e quimiocinas geradas na solução de armazenamento podem desencadear reações imunes e lesões orgânicas após a transfusão⁴².

Todas essas alterações podem colaborar para a piora do paciente após a reanimação do choque hemorrágico.

3.4 Lavagem da Bolsa de Concentrado de Hemácias

A transfusão de concentrado de hemácias estocado está associado ao aumento de mortalidade e morbidade após transfusão maciça. A lavagem de hemácias reduz complicações associadas as lesões de estocagem presentes em bolsas armazenadas. Reduz excesso de potássio, componentes pró-inflamatórios no plasma, diminui acúmulo de microvesículas, liberação de hemoglobina livre de células e expressão de fosfatidilserina e em contrapartida aumenta a resistência ao estresse oxidativo^{23,43}.

O concentrado de hemácias lavado possui benefício clínico em pacientes com reação alérgica recorrente refratária ao tratamento, leucemia aguda, deficiência de Imunoglobulina A e durante o procedimento de cirurgia cardíaca pediátrica²³. Representa uma estratégia para reduzir as sequelas transfusionais principalmente em caso de transfusão maciça em sangramento severo⁴³.

O processo de lavagem de hemácias normalmente é feito com solução fisiológica (0,9% NaCl) em sistema aberto ou fechado. Remove aproximadamente 95% do sobrenadante dos cHem. A recomendação que o concentrado lavado seja descartado em 24 horas em sistema aberto devido ao risco de contaminação bacteriana e pela viabilidade das hemácias em solução salina. E em 14 dias para sistemas de lavagem fechado^{23,43}. Desta maneira a vida útil das hemácias lavadas fica reduzida o que pode gerar desperdício e um maior custo pois as bolsas devem ser descartadas se não usadas no período antes do vencimento.

Outro ponto importante é o fato que muitos bancos de sangue não possuem equipamento adequados para lavagem de hemácias, principalmente banco de sangue em hospitais de pequeno e médio portes. A falta de equipamento associado ao tempo de lavagem que pode durar até 1,5 a 2 horas, pode atrasar a disponibilidade de hemácias lavadas impedindo o seu uso em caso de emergência sendo um desafio a ser estudado^{23,43}.

Estudos experimentais mostraram o efeito da lavagem das hemácias em solução de albumina a 1% *versus* solução salina normal, tampão ou plasma para verificar alterações na forma das hemácias. Foi observado que a lavagem em 1% de albumina diminuiu a proporção de equinócitos e aumentou a proporção de discócitos. Observaram também uma diminuição no inchaço das hemácias com a lavagem de albumina. Salina normal foi relatada em dados preliminares para aumentar a hemólise durante a lavagem em comparação com uma solução salina balanceada (Plasma-Lyte A)^{44,45}. O que mostra que mais estudos são necessários avaliando diferentes soluções de lavagem.

4 MÉTODOS

4.1 Avaliação Ética

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP 359/10) (Anexo A). Veterinários supervisionaram todos os experimentos para assegurar todos os requisitos legais atuais e os padrões de manejo adequado do animal foram estritamente seguidos, seguindo diretrizes 2.0 Arrive: Equator Network.

4.2 Preparo e Monitorização dos Animais

Quarenta e oito suínos da raça Large White hípidos, machos, pesando de 20 kg a 30 kg, foram utilizados no estudo. Metade dos animais foi utilizada no protocolo experimental e a outra metade foi utilizada como doador de sangue. Todos os animais foram submetidos ao jejum alimentar de 8 horas durante a noite com acesso livre à água até 2 horas antes do experimento.

Os animais foram pré-medicados com midazolam (0,5 mg/kg) e cetamina S (5 mg/kg) pela via intramuscular, e a anestesia foi induzida com propofol (2 mg/kg) pela via intravenosa. Após a intubação com uma sonda endotraqueal de 7,5 mm (diâmetro interno) com cuff, a anestesia foi mantida com isofluorano (0,8%), vaporizado em 40% de oxigênio até o início do

protocolo do choque hemorrágico. Os animais foram ventilados (Servo-Siemens 900C, Alemanha) utilizando o modo volume-controlado, com um volume corrente de 8 mL/kg e frequência respiratória ajustada para se manter a concentração de dióxido de carbono no ar expirado em 35 mmHg a 45 mmHg. A veia jugular interna direita foi isolada e cateterizada com um cateter venoso central de triplo lúmen 7Fr (Baxter-Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) para mensuração da pressão venosa central (PVC) e coleta de sangue central para análise. A artéria femoral esquerda foi cateterizada com um cateter de triplo lúmen 7Fr e conectada a transdutores TruWave (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) para mensuração da pressão arterial média (PAM) (HP Merlin monitor multiparamétrico Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) e coleta de amostras arteriais para análise gasométrica. A frequência cardíaca (FC) e eletrocardiograma (ECG) foram registrados utilizando MP150 Starter System (Biopac Systems Inc., CA, USA). A veia femoral esquerda foi canulada com uma sonda de poliuretano 12Fr para coleta de sangue e transfusão de cHem. A normotermia corporal central foi mantida utilizando-se colchões aquecidos durante o experimento. Ao final do experimento, os suínos do protocolo experimental foram eutanasiados sob anestesia com uma dose intravenosa letal de cloreto de potássio. Os suínos utilizados como doadores foram acordados da anestesia sobre monitoração para serem utilizados em outro experimento do grupo de pesquisa.

Critérios de exclusão do experimento: animais com sinais de infecção, análise gasométrica sanguínea alterada e reação positiva na prova cruzada pré-transfusional.

4.3 Hemorragia e Protocolo de Reanimação

Todos os animais foram submetidos a choque hemorrágico controlado, induzido pelo sangramento controlados, objetivando uma PAM de 30 mmHg a 40 mmHg e saturação de oxigênio venoso central ($ScvO_2$) < 45% em 25 minutos. Se necessário, alíquotas de 50 mL de sangue poderiam ser removidas para se assegurar que o mesmo grau de choque hipovolêmico fosse alcançado antes do início da reanimação. Os animais foram alocados nos grupos de acordo com a disponibilidade da bolsa, para receber uma das seguintes transfusões: cHem armazenado por 21 dias (grupo CHEM 21); cHem armazenado por 21 dias lavado imediatamente antes da transfusão (grupo CHEM L) e cHem armazenado por 5 dias (grupo CHEM 5). Os cHem foram aquecidos para 36 °C em banho maria e transfundidos em uma taxa de 100 mL/min, via uma seringa plástica de 50 mL de manipulação manual, através da sonda de poliuretano 12F inserida na veia femoral esquerda. A reanimação foi realizada em processo de duas etapas, primeiro com concentrado de hemácias e em seguida com Ringer lactato (RL). O volume de concentrado de hemácias transfundido foi calculado como: $\text{cHem transfundido (mL)} = \text{volume de sangue retirado do animal para produzir choque (mL)} \times \text{hematócrito basal do animal (\%)} / \text{hematócrito do cHem (\%)}$. O volume infundido de RL foi calculado como: $\text{RL (mL)} = 2 \times [\text{sangue retirado do animal (mL)} - \text{cHem transfundido na primeira etapa (mL)}]$. Os animais não foram submetidos a nenhuma outra medida de reanimação.

4.4 Coleta, Armazenamento e Preparação do Sangue

O sangue total foi coletado dos suínos doadores hígidos anestesiados, conforme anteriormente descrito, sob condições estéreis, seguindo-se as diretrizes para coleta e armazenamento de sangue humano, e diretrizes para processamento de sangue animal. Um hematologista certificado e veterinários supervisionaram todos os procedimentos. Nos doadores de sangue, a artéria femoral esquerda foi canulada com uma sonda de poliuretano 12F conectada a uma bolsa dupla de transfusão de sangue (Baxter Healthcare, Deerfield, IL, USA) contendo citrato-fosfato-dextrose com adenina (CPDA-1). As hemácias foram isoladas da fração de plasma pela centrifugação a 4,500 rpm por 3 minutos a 22 ± 2 °C (RC3BP Plus Sorval Centrifuge, ThermoScientific, Alemanha), seguida pelo descarte do plasma. Os cHem foram armazenados a 4 °C (REB-404-D Revco Refrigerator, Asheville, NC, USA) por 5 ou 21 dias. A lavagem pós-armazenamento por 21 dias foi realizada duas vezes imediatamente antes da transfusão, adicionando um volume igual de solução salina normal 0,9% à unidade de cHem selecionada e centrifugação (ST40R Sorvall Centrifuge, Thermo Scientific, Asheville, NC, EUA) a 4500 rpm por 3 minutos, o sobrenadante foi descartado. Antes de cada transfusão, amostras de sangue foram adquiridas dos concentrados de hemácias para um teste de reação cruzada com o sangue do receptor. Após a doação do sangue os animais foram acordados para serem utilizados em outro experimento do grupo de pesquisa.

4.5 Observação e Mensurações

Dados hemodinâmicos e amostras de sangue foram avaliadas no momento basal, choque e aos 2,5; 5; 10; 20 e 30 minutos ($R_{2,5}$, R_5 , R_{10} , R_{20} e R_{30} , respectivamente) após início da transfusão de cHem. Os dados hemodinâmicos compreenderam FC, ECG, PAM e PVC. As amostras de sangue arterial dos animais e dos cHem foram analisadas (ABL800Flex Radiometer Analyzer, CO, Dinamarca) para gasometria (utilizando seringa com heparina lítica pronta), pH, bicarbonato (HCO_3), excesso de base (BE), potássio arterial (K_A), cloro, sódio, cálcio ionizado (iCa), lactato, glicose e hematócrito (Hct). Sangue venoso central foi coletado para análise de ScvO_2 e potássio (K_v).

4.6 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com um software Estatístico R para Windows, versão 2.12. Os valores foram apresentados como média \pm DP. A análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) de uma via foi realizada se os requisitos de normalidade e homogeneidade das variâncias fossem satisfeitos, ou o teste Kruskal-Wallis se apenas a homogeneidade fosse satisfeita, e testes *post hoc* paramétricos ou não-paramétricos de Tukey foram aplicados. O teste de Tukey não-paramétrico foi utilizado em casos em que nem a normalidade e nem a homogeneidade foram satisfeitos. O teste t-Student ou Mann-Whitney foram realizados para se avaliar as diferenças entre dois grupos. A sobrevivência foi analisada utilizando-se curvas Kaplan-Meier com teste Logrank. O nível de significância foi estabelecido para 0,05.

A amostra foi baseada em estudos anteriores realizados pelo mesmo grupo de pesquisa envolvido (LIM 37).

5 RESULTADOS

5.1 Dados Demográficos do Estudo

Quarenta e oito suínos da raça Large White hípidos, machos, pesando de 20 kg a 30 kg, foram utilizados no estudo. Peso corporal dos animais variou entre $26,0 \pm 2,6$ kg no grupo CHEM 21 e $25,3 \pm 1,67$ kg no grupo CHEM 5; $26,8 \pm 2,49$ kg no grupo CHEM L. O volume retirado variou entre $48,99 \pm 4,94$ mL no grupo CHEM 21; $49,78 \pm 5,16$ mL no grupo CHEM 5; $48,51 \pm 6,59$ mL/kg no grupo CHEM L (os dados completos dos animais estão disponíveis no Anexo B).

5.2 Qualidade dos Concentrados de Hemácias Armazenamento por 21 Dias

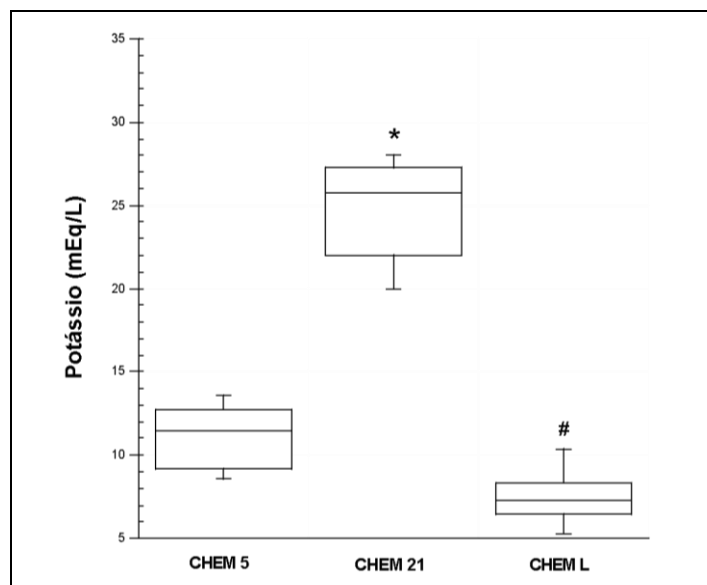
O pH, BE, HCO_3 , sódio, glicose e pressão parcial de oxigênio quando hemoglobina está 50% oxigenada (P50) diminuíram significativamente nos CHEM 21 comparadas aos CHEM 5 ($P < 0,05$) (Tabela 1). Houve um aumento significativo nos níveis de K^+ (Gráfico 1) e lactato nos CHEM com 21 dias de estocagem comparado aos estocados por 5 dias ($P < 0,05$).

Tabela 1 - Eletrólitos, glicose, pH, bicarbonato e gases sanguíneos nas bolsas de concentrado de hemácias

	CHEM 5	CHEM 21	CHEM L	P
Ht (%)	58,23 ± 7,35	64,08 ± 8,14	63,49 ± 13,35	NS
pH	6,87 ± 0,09 ^{#†}	6,68 ± 0,08	6,75 ± 0,06	0,001
BE (mEq/L)	-10,1 ± 4,43 [†]	-18,74 ± 2,34	-27,29 ± 1,65 [*]	0,015
HCO ₃ (μmol/L)	22,34 ± 3,45 [†]	15,79 ± 2,34	4,08 ± 1,28 [*]	< 0,001
Cloro (μmol/L)	85,5 ± 3,82	91,0 ± 6,52	138,62 ± 6,57 [*]	< 0,001
Sódio (μmol/L)	137,38 ± 4,31 [†]	105,38 ± 7,95	146,62 ± 8,4 [*]	< 0,001
Potássio (mEq/L)	11,12 ± 1,99 [†]	24,75 ± 3,21	7,47 ± 1,57 [*]	< 0,001
iCa (mL/dL)	0	0	1,44 ± 0,28 [*]	< 0,001
Lactato (mL/dL)	57,38 ± 22,12 [†]	164,75 ± 20,49	60,5 ± 12,24 [†]	< 0,001
Glicose (mL/dL)	467,62 ± 33,88 [†]	289,25 ± 52,86	26,38 ± 13,26 [*]	0,002
SO ₂ (%)	83,97 ± 7,2	70,96 ± 23,17	74,78 ± 11,41	NS
PO ₂ (mmHg)	83,64 ± 8,51 [#]	49,23 ± 22,61	48,46 ± 9,57	0,004
PCO ₂ (mmHg)	130,38 ± 19,96	140 ± 28,33	30,35 ± 6,72 [*]	< 0,001
P50 (mmHg)	47 ± 6 [†]	39,51 ± 7,37	31,75 ± 3,1 [*]	< 0,001

cHem 5, concentrado de hemácias estocadas por 5 dias; cHem 21, cHem estocadas por 21 dias; cHem L, cHem estocadas por 21 dias e lavadas antes da transfusão; Ht, hematócrito; BE, excesso de base; HCO₃, bicarbonato; iCa, cálcio ionizado; SO₂, saturação oxigênio (%); PO₂, pressão parcial de oxigênio (mmHg); PCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg); P50, pressão parcial de oxigênio quando hemoglobina está 50% oxigenada (mmHg). *significa diferente de CHEM 5 e CHEM 21, †significa diferente de CHEM 21, # significa diferente de CHEM L. Valores expressos como média ± desvio padrão.

Gráfico 1 - Box-plot da distribuição das concentrações de potássio nos concentrados de hemácias



cHem 5, armazenado por 5 dias; cHem 21, armazenado por 21 dias e cHem L, armazenado por 21 dias e lavado antes da transfusão, *P < 0,001 vs. CHEM 5 e CHEM L, #P = 0,015 vs. CHEM 5.

5.3 Qualidade dos Concentrados de Hemácias Estocados por 21 dias após Lavagem

As concentrações de K^+ , BE, HCO_3 , glicose e pressão parcial de gás carbônico (PCO_2) diminuíram significativamente nas unidades de cHem após a sua lavagem. Os níveis de iCa , cloro, e sódio aumentaram significativamente nas cHem após a lavagem comparado com os níveis pré-lavagem (Tabela 2). Nos CHEM L os níveis de K^+ (Gráfico 1), BE, HCO_3 , glicose, PCO_2 e P50 foram significativamente menores comparados com os CHEM 21 e CHEM 5 e o nível de lactato foi significativamente menor no CHEM L comparado ao CHEM 21, porém não diferente do CHEM 5 (Tabela 1).

Tabela 2 - Eletrólitos, glicose, pH, bicarbonato e gases sanguíneos nas bolsas hemácias lavadas antes e após a lavagem

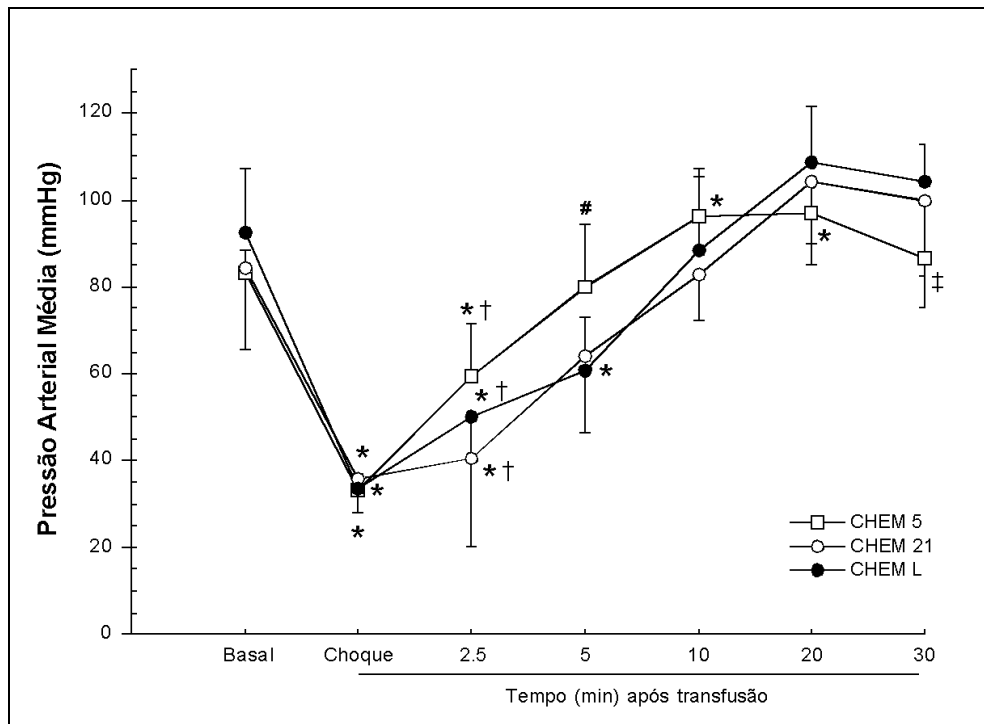
	Pré-lavagem	Pós-lavagem	P
Ht (%)	64,76 ± 7,44	63,49 ± 13,35	NS
pH	6,76 ± 0,05	6,75 ± 0,06	NS
BE (mEq/L)	-15,24 ± 2,82	-27,29 ± 1,65	< 0,001
HCO_3 (μ mol/L)	18,48 ± 2,8	4,08 ± 1,28	< 0,001
Cloro (μ mol/L)	92,0 ± 5,55	138,62 ± 6,57	< 0,001
Sódio (μ mol/L)	109,12 ± 11,53	146,62 ± 8,4	< 0,001
Potássio (mEq/L)	24,95 ± 4,26	7,47 ± 1,57	< 0,001
iCa (mL/dL)	0	1,44 ± 0,28	< 0,001
Lactato (mL/dL)	128,5 ± 28,49	60,5 ± 12,24	< 0,001
Glicose (mL/dL)	318,25 ± 98,24	26,38 ± 13,26	< 0,001
SO_2 (%)	67,72 ± 12,32	74,78 ± 11,41	NS
PO_2 (mmHg)	44,14 ± 7,62	48,46 ± 9,57	NS
PCO_2 (mmHg)	136,88 ± 19,94	30,35 ± 6,72	< 0,001
P50 (mmHg)	33,11 ± 3,42	31,75 ± 3,1	NS

Ht, hematócrito; BE, excesso de base; HCO_3 , bicarbonato; iCa , cálcio ionizado; SO_2 , saturação oxigênio (%); PO_2 , pressão parcial de oxigênio (mmHg); PCO_2 , pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg); P50, pressão parcial de oxigênio quando hemoglobina está 50% oxigenada (mmHg). Valores expressos em média ± desvio padrão.

5.4. Hemodinâmica, Oxigenação Sistêmica e Homeostase do Potássio após Choque Hemorrágico

Não houve diferenças significativas no peso corporal dos animais entre grupos ($26,0 \pm 2,6$ kg no grupo CHEM 21 e $25,3 \pm 1,67$ kg no grupo CHEM 5; $26,8 \pm 2,49$ kg no grupo CHEM L). Não foram observadas diferenças no volume de sangue removido para induzir o choque hemorrágico entre grupos ($48,99 \pm 4,94$ mL no grupo CHEM 21; $49,78 \pm 5,16$ mL no grupo CHEM 5; $48,51 \pm 6,59$ mL/kg no grupo CHEM L). Nos três grupos, o choque hemorrágico induziu um aumento significativo na FC e uma diminuição significativa na PAM e PVC, comparado ao Basal ($P < 0,01$; Gráfico 2 e Tabela 3). No tempo Choque, antes da transfusão, as alterações hemodinâmicas foram acompanhadas por um aumento marcante no K^+ sérico nos três grupos, o que consistiu de um aumento geral no K^+ sérico médio de $3,00 \pm 0,9$ mEq/L, correspondendo a 79% de aumento em relação ao Basal, sem diferença entre os grupos (Tabela 2). A hiperpotassemia no choque não foi acompanhada por uma diminuição significativa no pH, apesar do comprometimento significativo aos marcadores de hipoperfusão tecidual ($ScvO_2$, BE e lactate) ($P < 0,001$) (Tabela 3 e Gráfico 3). O choque hemorrágico induziu um aumento significativo no lactato e uma redução significativa a $SVcO_2$ e no EB plasmáticos nos três grupos comparados ao Basal, porém sem diferenças entre os grupos ($P < 0,05$; Tabela 3). No Choque a glicose apresentou aumento significativo nos grupos CHEM 21 e CHEM L e o iCa apresentou diminuição no grupo CHEM L, porém não foram observadas diferenças entre grupos no choque.

Gráfico 2 - Pressão arterial média do momento basal até 30 minutos após a transfusão



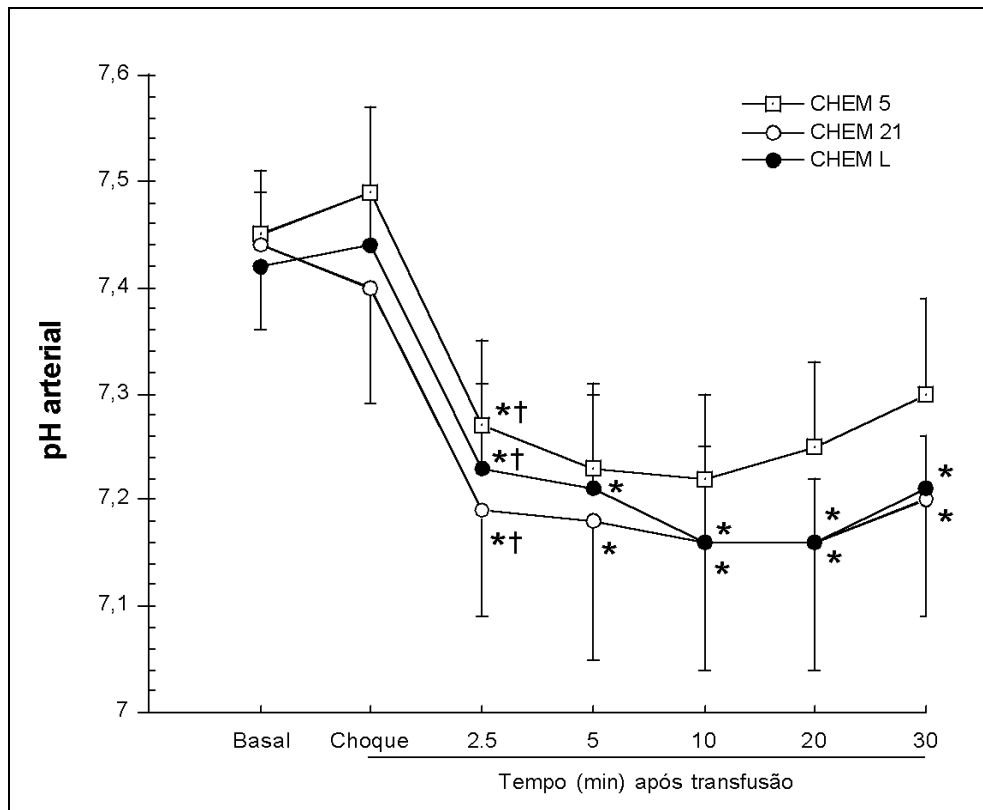
Choque representa PAM de 30 mmHg a 40 mmHg com saturação venosa central de oxigênio < 45%. 2,5, 5, 10, 20 e 30 representam ressuscitação aos 2,5, 5, 10, 20 e 30 minutos após transfusão com cHem; cHem 5, armazenado por 5 dias; cHem 21, armazenado por 21 dias e cHem L, armazenado por 21 dias e lavado antes da transfusão, *P < 0,05 vs. basal, †P < 0,05 vs. choque, #P = 0,05 vs. CHEM 21 e ‡P < 0,05 vs. CHEM L.

Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais

	Grupo	Basal	Choque	Tempo (min) após transfusão				
				R _{2,5}	R ₅	R ₁₀	R ₂₀	R ₃₀
PAM (mmHg)	CHEM 5	83 (5,1)	33 (5,4)*	59 (12,4)*	80 (14,5) [†]	96 (11,7)*	97 (11,8)*	86 (11,3) [#]
	CHEM 21	84 (18,8)	36 (1,4)*	41 (20,2)*	64 (8,7)	83 (10,8)	104 (14,4)	100 (17,4)
	CHEM L	93 (14,6)	34 (3,3)*	50 (9,0)*	61 (14,4)*	88 (17,1)	109 (12,9)	104 (8,6)
FC (bpm)	CHEM 5	106 (17)	242 (16)*	202 (23) [#]	181 (24) [#]	161 (17) ^{*†}	167 (23)*	180 (21)*
	CHEM 21	124 (28)	258 (20)*	162 (87)	219 (50)	210 (48)	195 (39)	198 (40)
	CHEM L	123 (38)	246 (9)*	224 (12)*	209 (17)*	187 (26)*	183 (36)*	182 (31)*
PVC (mmHg)	CHEM 5	7 (2,1)	2 (1,5)*	5 (1,8)*	5 (1,3)*	6 (1,8)*	6 (1,5)	5 (1,3)*
	CHEM 21	6 (1,0)	3 (1,4)*	5 (1,9)*	4 (1,0)	6 (1,3)	6 (0,8)	5 (0,6)
	CHEM L	7 (1,7)	3 (1,2)*	4 (1,2)*	5 (1,0)*	6 (1,3)	6 (1,7)*	6 (1,5)*
Ht (%)	CHEM 5	28,3 (2,9)	25,9 (2,6)*	37,6 (5,3)*	34,5 (3,0)*	29,1 (2,5) [#]	27,7 (4,6)	29,0 (4,0)
	CHEM 21	29,1 (2,4)	26,5 (1,8)*	34,3 (2,3)*	34,3 (3,0)	26,7 (4,6)	26,7 (1,24)	27,8 (1,9)
	CHEM L	29,5 (3,2)	27,3 (2,3)*	39,1 (4,4)*	36,6 (3,9)*	32,7 (3,4)	29,2 (3,5)	29,2 (4,6)
SVO ₂ (%)	CHEM 5	64 (8,3)	14 (8,0)*	37 (18,0)*	47 (19,3)	58 (18,9)	54 (24,3)	54 (23,1)
	CHEM 21	65 (17,2)	18 (13,0)*	30 (11,4)*	44 (8,8)	54 (10,7)	64 (7,0)	61 (9,0)
	CHEM L	75 (15,1)	22 (6,3)*	28 (11,0)*	31 (12,7)*	51 (23,8)*	67 (15)	67 (10,3)
pH	CHEM 5	7,45 (0,04)	7,49 (0,08)	7,27 (0,08)*	7,23 (0,07)*	7,22 (0,08)*	7,25 (0,08)*	7,30 (0,09)*
	CHEM 21	7,44 (0,07)	7,40 (0,11)	7,19 (0,10)*	7,18 (0,13)	7,16 (0,12)	7,16 (0,12)	7,20 (0,11)
	CHEM L	7,42 (0,06)	7,44 (0,05)	7,23 (0,08)*	7,21 (0,10)*	7,16 (0,09)*	7,16 (0,06)*	7,21 (0,05)*
BE (mEq/L)	CHEM 5	4,70 (1,77)	2,03 (1,80)*	-6,0 (5,05)*	-6,47 (5,23)*	-6,25 (3,73)*	-4,80 (4,49)*	-2,79 (4,49)*
	CHEM 21	3,56 (1,58)	0,55 (2,97)*	-7,74 (4,51)*	-6,92 (5,67)	-7,05 (3,92)	-6,50 (4,64)	-5,33 (4,36)
	CHEM L	5,59 (1,56)	2,16 (1,35)*	-9,20 (3,55)*	-8,20 (6,82)*	-8,80 (3,29)*	-6,54 (2,48)*	-5,06 (2,26)*
Lactato (mL/dL)	CHEM 5	14,0 (4,1)	55,1 (23,3)*	69,1 (24,6)*	86,4 (27,6)*	87,6 (20,4)*	76,4 (20,8)*	64,1 (23,1)*
	CHEM 21	16,9 (6,2)	54,6 (24,0)*	79,4 (20,0)*	83,5 (25,8)	89,8 (18,9)	86,3 (19,6)	77,0 (14,5)
	CHEM L	16,5 (3,7)	55,0 (9,5)*	72,8 (13,4)*	80,7 (11,3)*	90,6 (23,2)*	86,0 (14,1)*	79,4 (14,8)*
Glicose (mL/dL)	CHEM 5	86 (17)	138 (108)	158 (127)*	121 (77) [†]	102 (62)	98 (62)	99 (50)
	CHEM 21	102 (20)	230 (131)*	247 (143)*	286 (127)	236 (110)	195 (83)	186 (76)
	CHEM L	104 (19)	229 (103)*	244 (133)*	249 (115)*	177 (98)	142 (74)	133 (66)
K ⁺ (mEq/L)	CHEM 5	3,75 (0,27)	7,06 (0,95)*	5,40 (0,88) ^{*†}	4,20 (0,37) ^{*†}	3,51 (0,34) [†]	3,30 (0,34) ^{*†}	3,24 (0,21) ^{*†}
	CHEM 21	3,86 (0,37)	6,54 (0,84)*	9,57 (3,38)*	5,43 (0,46)	4,25 (0,50)	3,80 (0,24)	3,73 (0,25)
	CHEM L	3,83 (0,26)	7,15 (1,66)*	6,54 (2,29) ^{*†}	5,81 (2,64)*	4,80 (2,26)	3,48 (0,28)*	3,40 (0,28)*
iCa (mL/dL)	CHEM 5	4,85 (0,27)	4,91 (0,25)	3,71 (0,52) [#]	4,19 (0,43) [#]	4,48 (0,29)*	4,56 (0,27) [#]	4,62 (0,31)*
	CHEM 21	4,77 (0,31)	4,84 (0,33)	3,74 (0,49)*	4,29 (0,38)	4,71 (0,24)	4,88 (0,16)	4,93 (0,16)
	CHEM L	5,04 (0,19)	4,86 (0,14)*	4,78 (0,16) ^{*†}	4,80 (0,15)*	4,86 (0,07)*	4,94 (0,18)	4,93 (0,19)

cHem 5, concentrado de hemácias estocadas por 5 dias; cHem 21, cHem estocadas por 21 dias; cHem L, cHem estocadas por 21 dias e lavadas antes da transfusão; PAM, pressão arterial média (mmHg); FC, frequência cardíaca (batimentos/min); PVC, pressão venosa central (mmHg); Ht, hematócrito (%); SvcO₂, saturação venosa central de oxigênio (%); BE, excesso de base (mEq/L); lactato (mg/dL); K⁺, potássio (mEq/L); iCa, cálcio iônico (mg/dL); Choque representa PAM de 30 mmHg a 40 mmHg com saturação venosa central de oxigênio < 45%; R_{2,5}, R₅, R₁₀, R₂₀ e R₃₀, medidas 2,5, 5, 10, 20 e 30 min após início da transfusão com CHEM. *P < 0,05 vs. basal. [#]P < 0,05 vs. CHEM L, [†]P < 0,05 vs. CHEM 21, células cinzas indicam P < 0,05 análise Choque vs. R_{2,5}. Valores expressos como média (desvio padrão).

Gráfico 3 - pH arterial do momento basal até 30 minutos após a transfusão

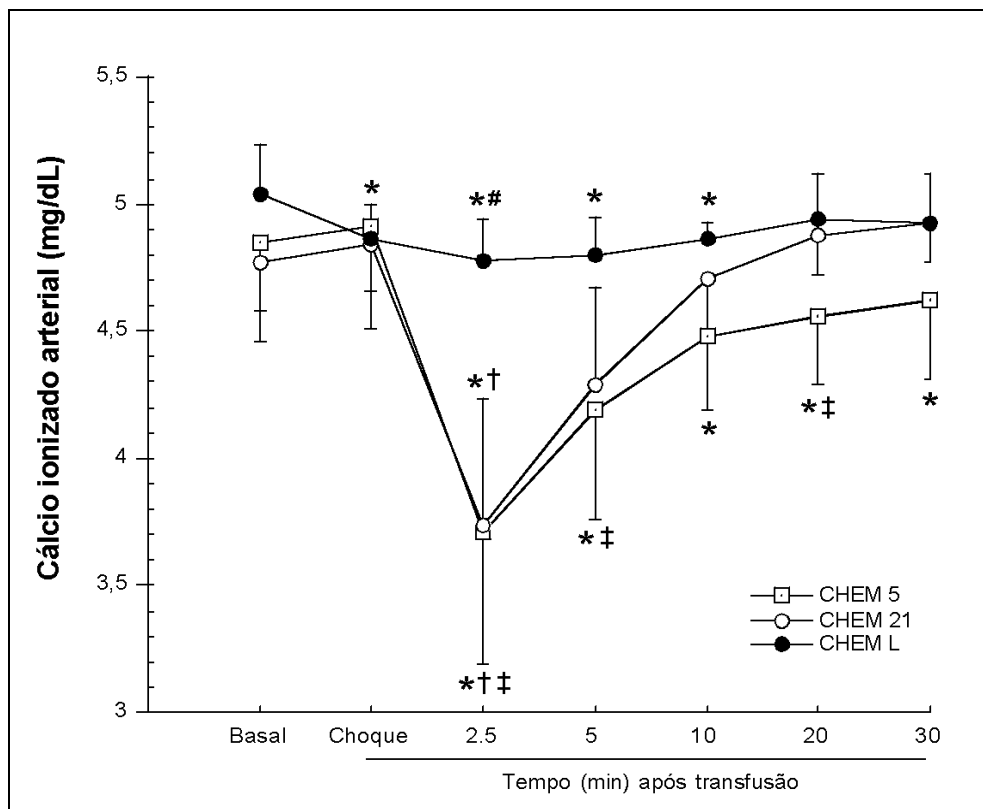


Choque representa PAM de 30 mmHg a 40 mmHg com saturação venosa central de oxigênio < 45%. 2.5, 5, 10, 20 e 30 representam ressuscitação aos 2,5, 5, 10, 20 e 30 minutos após transfusão com cHem; cHem 5, armazenado por 5 dias; cHem 21, armazenado por 21 dias e cHem L, armazenado por 21 dias e lavado antes da transfusão, *P < 0,05 vs. basal e †P < 0,05 vs. Choque.

5.5 A Transfusão de Concentrado de Hemácias Estocados por 5 e 21 dias e o Cálcio Ionizado

A transfusão de cHem armazenadas por 5 e 21 dias promoveu diminuição imediata e significativa do cálcio ionizado nos 2,5 minutos após a transfusão, sem diferença entre os grupos (Gráfico 4, Tabela 2). O nível sérico do cálcio ionizado permaneceu diminuído em relação ao basal até o final do experimento no grupo que recebeu cHem armazenado por 5 dias.

Gráfico 4 - Cálcio ionizado arterial do momento basal até 30 minutos após a transfusão

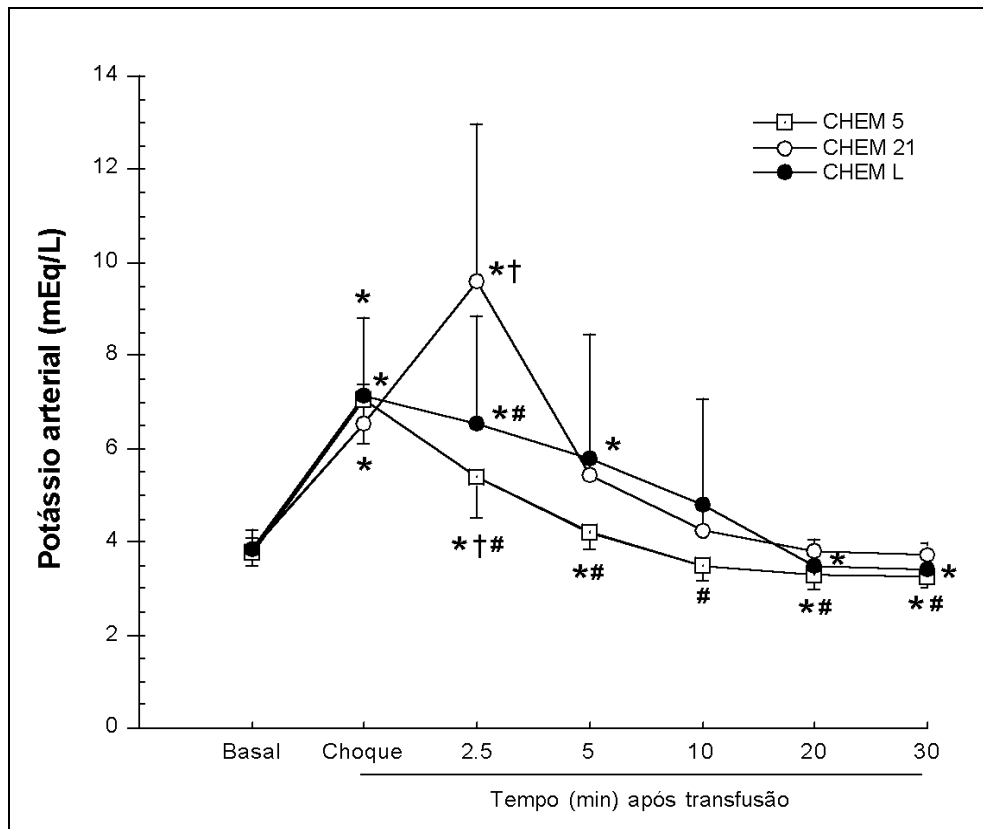


Choque representa PAM de 30 mmHg a 40 mmHg com saturação venosa central de oxigênio < 45%. 2,5, 5, 10, 20 e 30 representam ressuscitação aos 2,5, 5, 10, 20 e 30 minutos após transfusão com cHem; cHem 5, armazenado por 5 dias; cHem 21, armazenado por 21 dias e cHem L, armazenado por 21 dias e lavado antes da transfusão, * P < 0,05 vs. basal, †P < 0,05 vs. Choque, #P = 0,05 vs. CHEM 21 e †P < 0,05 vs. CHEM L.

5.6 A Transfusão de Concentrados de Hemácias Lavadas Relacionado ao Potássio e ao Cálcio Ionizado

No grupo CHEM L não houve alterações significativas no K sérico e em R10 o K sérico voltou aos níveis basais (Tabela 2 e Gráfico 2). O iCa sérico não mudou após a transfusão e nenhum nível de hipocalcemia foi detectado. Todos os animais deste grupo sobreviveram (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Potássio arterial do momento basal até 30 minutos após a transfusão

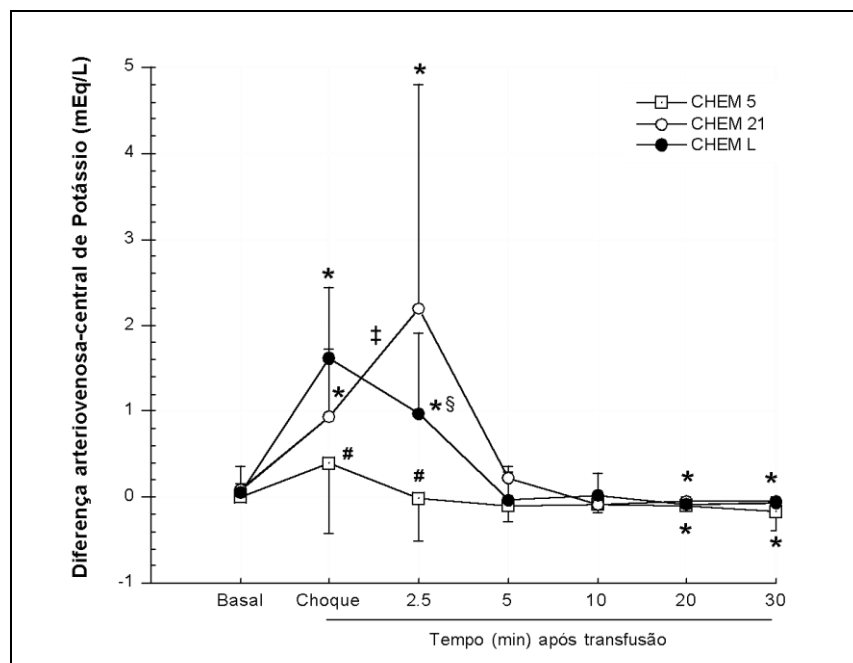


Choque representa PAM de 30 mmHg a 40 mmHg com saturação venosa central de oxigênio < 45%. 2,5, 5, 10, 20 e 30 representam ressuscitação aos 2,5, 5, 10, 20 e 30 minutos após transfusão com cHem; cHem 5, armazenado por 5 dias; cHem 21, armazenado por 21 dias e cHem L, armazenado por 21 dias e lavado antes da transfusão, *P < 0,05 vs. basal, †P < 0,05 vs. Choque e #P = 0,05 vs. CHEM 21.

5.6 Transfusão de Concentrados de Hemácias Estocados a 21 Associado a Dosagem de K Arteriovenoso-central, Hiperpotassemia, Arritmia e Morte

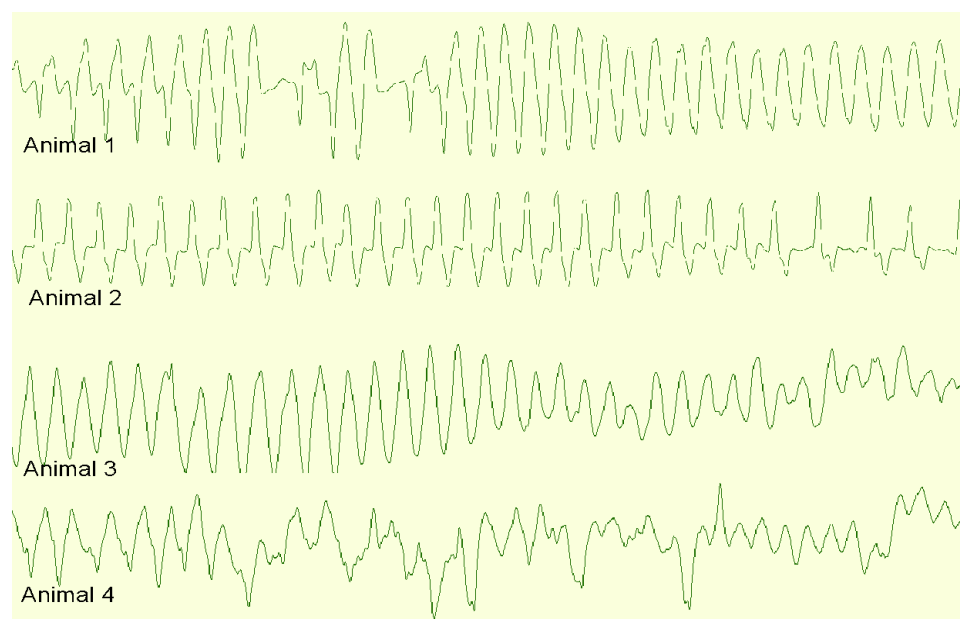
Aumento significativo no K^+ sérico durante a transfusão de sangue só ocorreu no grupo CHEM 21. Em $R_{2,5}$, o aumento foi de 148% comparado ao momento basal ($P < 0,05$) e de 46% em relação ao momento choque, alcançando os valores de K^+ de $9,57 \pm 3,38$ mEq/L (Tabela 2 e Gráfico 5). A diferença arteriovenosa-central de K^+ (DAVK) aumentou imediatamente após a transfusão no grupo CHEM 21 ($2,2 \pm 2,59$ mEq/L) comparado ao grupo CHEM 5 ($-0,01 \pm 0,50$ mEq/L), $P = 0,046$ (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Diferença arteriovenosa-central de potássio do momento basal até 30 minutos após a transfusão



Choque representa PAM de 30 mmHg a 40 mmHg com saturação venosa central de oxigênio $< 45\%$. $R_{2,5}$, R_5 , R_{10} , R_{20} e R_{30} representam ressuscitação aos 2,5, 5, 10, 20 e 30 minutos após transfusão com cHem; cHem 5, armazenado por 5 dias; cHem 21, armazenado por 21 dias e cHem L, armazenado por 21 dias e lavado antes da transfusão. * $P < 0,05$ vs. basal, # $P < 0,05$ vs. CHEM L, and § $P < 0,05$ vs. choque e † $P < 0,05$ vs. interação choque- $R_{2,5}$ CHEM L.

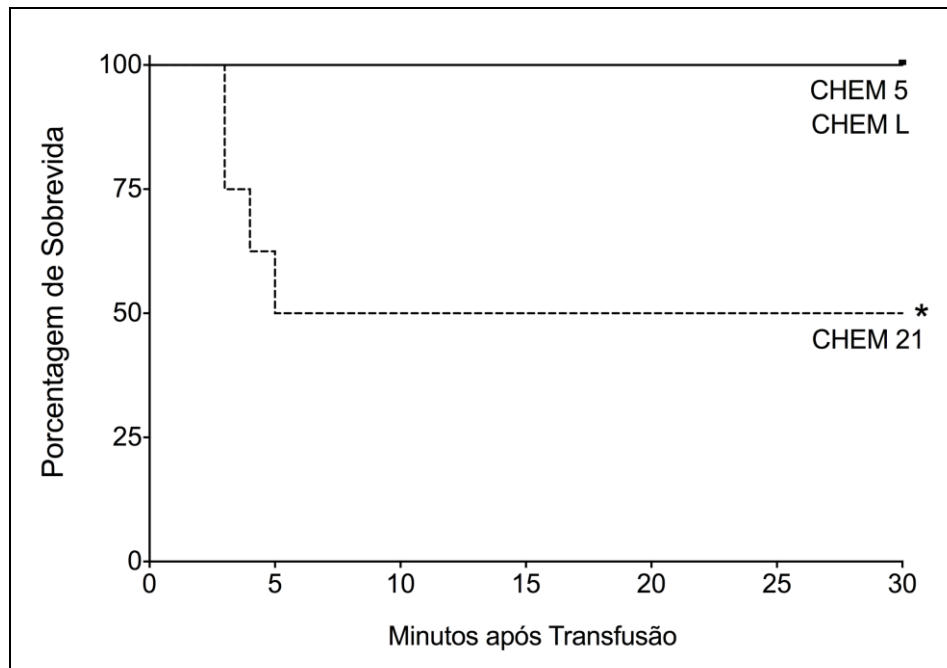
Estas alterações foram seguidas pelo desenvolvimento de um padrão eletrocardiográfico semelhante imediatamente após a transfusão que consistiu em taquicardia ventricular polimórfica com alargamento progressivo do QRS evoluindo com ritmo sino ventricular com progressão rápida para fibrilação ventricular e atividade elétrica sem pulso e morte (Figura 1). Quatro dos oito animais que receberam cHem 21 morreram nos primeiros 5 minutos de transfusão (Gráfico 7). Estes animais, não-sobreviventes, apresentaram níveis significativamente mais elevados de K sérico ($12,55 \pm 1,57$ mEq/L) e arteriovenosa-central de K^+ ($4,53 \pm 2,16$) comparado aos sobreviventes (K: $6,60 \pm 0,82$ mEq/L, $P = 0,029$; DAVK: $0,45 \pm 0,87$, $P = 0,017$). Os animais não-sobreviventes apresentaram níveis de iCa significativamente mais baixos ($3,40 \pm 0,42$ mg/dL) em $R_{2,5}$ comparado aos sobreviventes (iCa: $4,09 \pm 0,26$ mg/dL, $P = 0,030$; Gráfico 8).



Taquicardia ventricular polimórfica com rápida evolução para atividade elétrica sem pulso.

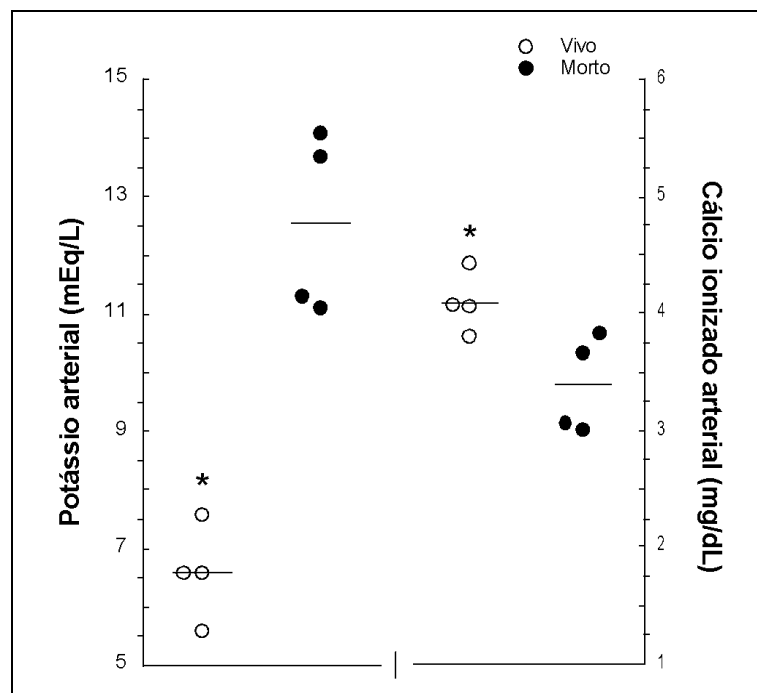
Figura 1 - Padrão eletrocardiográfico das arritmias ventriculares cardíacas induzidas pela transfusão de concentrado de hemácias com 21 dias de armazenamento nos quatro animais não-sobreviventes

Gráfico 7 - Curva de Kaplan-Meier para 30 minutos após transfusão com concentrado de hemácias



cHem 5, armazenado por 5 dias; cHem 21, armazenado por 21 dias e cHem L, armazenado por 21 dias e lavado antes da transfusão. * P < 0,025.

Gráfico 8 - Níveis arteriais de potássio e cálcio ionizado nos animais sobreviventes e não-sobreviventes nos 2,5 minutos após a transfusão com cHem armazenadas por 21 dias



* P < 0,05.

5.7 A Transfusão de Concentrado de Hemácias Armazenada por 5 Dias

No grupo CHEM 5, o K^+ e iCa séricos diminuíram significativamente a partir do choque. Comparado ao choque, o iCa sérico no grupo CHEM 5 diminuiu alcançando níveis hipocalcêmicos em $R_{2,5}$, R_5 e R_{10} (Tabela 2 e Gráfico 4). Estas alterações não foram seguidas por arritmias ou morte em nenhum animal deste grupo.

O K^+ sérico a partir do choque até o final do experimento, diminuiu progressivamente no CHEM 5, alcançando níveis de hipopotassemia a partir de R_{10} (Tabela 2 e Gráfico 5). Do momento do choque até o final do experimento os níveis de K^+ foram sempre menores no grupo CHEM 5 comparado ao CHEM 21 (Tabela 2 e Gráfico 5).

Ao final do experimento, o hematócrito não apresentava diferença com o basal entre os grupos. O volume de cHem administrado no período de ressuscitação entre grupos (455 ± 222 mL no grupo CHEM 21 e 606 ± 137 mL no grupo CHEM 5) e de RL (1180 ± 698 mL no grupo CHEM 21 e 1.300 ± 245 mL no grupo CHEM 5) não apresentou diferença entre os grupos.

6 DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo foram que o choque hemorrágico compromete a homeostase do potássio; a transfusão rápida de cHem armazenado por 21 dias na reanimação volêmica do choque hemorrágico foi associada à hipercalemia e hipocalcemia, que resultou em arritmias cardíacas complexas como taquicardia ventricular polimórfica seguida de parada cardíaca em metade dos animais, e, que estes efeitos foram prevenidos pela administração de cHem armazenado por 21 dias lavado.

No presente estudo, a quebra na regulação da homeostase do K^+ ocorreu durante o período de choque, antes do início da transfusão. A hipercalemia ocorreu mesmo antes das alterações de pH arterial, sendo que a transfusão de sangue armazenado por 21 dias foi associada a um aumento ainda maior no K^+ sérico. Em modelo suíno de choque hemorrágico, testando várias estratégias de ressuscitação, estudo anterior do mesmo grupo³⁰ demonstrou que a hiper K^+ acompanha precocemente o choque hemorrágico e o valor plasmático do potássio se correlacionou fortemente com a mortalidade precoce dos animais. Em experimentação animal subsequente, desenhada para estudar os níveis de potássio durante a hemorragia aguda, demonstramos que os níveis de potássio se correlacionaram com a deterioração hemodinâmica e com a gravidade dos marcadores clássicos de hipóxia tecidual²⁹. Três mecanismos são

reconhecidos como participantes no desequilíbrio da homeostase do potássio durante a isquemia: 1) efluxo celular de potássio aumentado, 2) influxo celular de potássio diminuído e 3) diminuição do espaço extracelular^{46,47}. Apesar de evidências experimentais sugerindo que a bomba Na^+/K^+ -ATPase encontra-se inibida durante a isquemia e, logo, é um mecanismo participante na diminuição do influxo celular de potássio^{46,48} a ativação dos canais de potássio ATP-sensíveis (K_{ATP}) é considerada como o mecanismo primário pelo qual o efluxo de potássio aumenta durante a isquemia e, conseqüentemente, contribui para o aumento nos níveis séricos de potássio^{47,49,50}.

Durante o período de armazenamento do sangue, as hemácias passam por inúmeras alterações bioquímicas e estruturais que reduzem sua viabilidade, resultando em um aumento linear na concentração de K^+ no sobrenadante dos concentrados de hemácias ao longo do tempo¹². Neste estudo, 21 dias de estocagem aumentou em mais de duas vezes a concentração de potássio nos cHem em relação ao armazenamento por 5 dias. A transfusão de cHem estocadas por maior tempo pode causar aumento crítico nos níveis de K^+ sérico, porém mais comumente este fato não ocorre pois ocorre normalização quando a taxa de administração é reduzida¹⁰; entretanto, a redistribuição intracelular de K^+ depende de um adequado volume de sangue circulante e débito cardíaco¹² ambos os quais se encontram baixos no choque hemorrágico. Nos CHEM 21, a concentração de K foi $24,75 \pm 3,21$ mEq/L, que é bem acima dos 10 mEq/L requerido para produzir hiperpotassemia em condições de débito cardíaco baixo⁸.

Os cHem possuem um tempo de estocagem aceitável de 42 dias e, por isso, o uso de hemácias neste período é permitido, apesar de sua associação a um maior risco de morte¹³. Apesar de muitos não estarem atentos ao conteúdo de K⁺ antes da transfusão, não se pode negligenciar uma associação entre a transfusão de sangue e a hipercalemia. Aboudara *et al.*²² encontraram, em trauma sem esmagamento, que 38,5% dos pacientes transfundidos desenvolveram hipercalemia (K > 5,5 mEq/L) e que a transfusão de altos volumes de cHem foi o único preditor independente de hiperpotassemia. Perkins *et al.*⁵¹ relataram que a hipercalemia, encontrada em 29% dos pacientes de trauma sem esmagamento na UTI, foi independentemente associada à transfusão de sangue. Au *et al.*⁵² não encontraram associação entre a hiperpotassemia e a transfusão maciça em trauma sem esmagamento, apesar da alta incidência de hiperpotassemia no grupo massivamente transfundido. No presente estudo, a hiperpotassemia mostrou ser uma alteração precoce durante a transfusão de sangue, o qual foi seguida por hipopotassemia após 30 minutos da ressuscitação. A redução tardia nos níveis de K⁺ sérico pode mascarar um aumento precoce de K⁺ em amostras de sangue analisadas em pacientes em sua chegada nos hospitais, tornando-se difícil se verificar uma associação entre a hiperpotassemia e a transfusão de sangue.

No presente estudo, a transfusão de cHem armazenados por 21 dias causou um aumento agudo no K⁺ sérico de 46% nos primeiros 2,5 minutos de transfusão. Os quatro animais que apresentaram parada cardíaca, demonstraram um aumento no K⁺ sérico de 90% associado a uma diminuição

de 26% no iCa sérico. Apesar dos níveis de K^+ aumentar em todos os grupos no choque, apenas no grupo transfundido com cHem armazenado por 21 dias apresentou aumento adicional nos níveis de K^+ durante o período transfusional. Cinco minutos após a transfusão, o K^+ sérico encontrava-se em níveis pré-transfusionais, diminuindo progressivamente até alcançar os menores níveis aos 30 minutos de ressuscitação, quando os animais tenderam a apresentar hipocalemia. Apesar desta hipercalemia transfusional ter sido relatada e estudos clínicos, a hipercalemia transitória demonstrada em nosso estudo pode ser uma explicação para a atenção escassa para esta complicação transfusional letal^{8,53,54}.

Em decorrência do mecanismo multifatorial da Hiper K^+ é plausível que outros fatores importantes possam atuar sinergicamente ou potencializar a alta concentração de K^+ dos cHem. O aumento na diferença arteriovenosa-central de K^+ transfusional demonstrado no presente estudo pode ter como explicação a ocorrência de hemólise intravascular dos cHem com maior tempo de estocagem. Com aumento da sua fragilidade, estas hemácias com maior tempo de estocagem, irreversivelmente deformadas, podem sofrer hemólise durante sua passagem pela circulação pulmonar. Este fato pode explicar a maior concentração de K^+ encontrada no sistema arterial da circulação do que no sistema venoso. A transfusão se fez por acesso da veia femoral sendo que, caso não ocorresse hemólise no território pulmonar, o sistema venoso deveria apresentar a maior a concentração de K^+ . A transfusão de cHem estocados por 5 dias não foi seguida por tal alteração, e o grupo CHEM 5 não apresentou um aumento na diferença arteriovenosa de K^+ .

Vraets *et al.*¹² utilizando um modelo matemático para estudar as alterações do K⁺ sérico durante a transfusão de sangue, sugeriram que em um adulto de 70 kg euvolêmico, a mistura de volume plasmático total com sobrenadante de uma unidade cHem com concentração de K⁺ de 45 mEq/L, aumenta os níveis de K⁺ em 47%, e em um bebê prematuro de 500 g, a mistura de sobrenadante de 15 mL/kg de cHem aumenta os níveis de K⁺ em 92%. Teoricamente, assumindo-se que não há desvio de K⁺ intracelular, a HAT pode ocorrer com volumes padrões de transfusão de sangue, tais como um único volume de transfusão, principalmente em crianças. Aplicando-se o modelo matemático de mistura plasma/sobrenadante de Vraets *et al.*¹² no grupo CHEM 21 os animais alcançariam níveis de K⁺ transfusionais de 13 mEq/L, valores equivalentes aos encontrados nos animais não-sobreviventes do grupo CHEM 21 que foi de 12,55 mEq/L.

A despeito de níveis de K⁺ maiores de 7 mEq/L serem críticos e exigirem tratamento imediato, no estudo foi identificada a presença de concomitante hipocalcemia ionizada transfusional que deve ter contribuído para a gênese das arritmias cardíacas complexas ocorridas e o desfecho desfavorável para parada cardíaca que ocorreu em 50% dos animais do grupo CHEM 21.

O meio de conservação CPDA-1 utilizado para se preservar as hemácias durante a estocagem é capaz de quelar o cálcio, o qual pode induzir uma redução crítica nos níveis de iCa plasmático⁵⁵. Da mesma forma, no presente estudo, baixas quantidades de iCa foram detectadas quando as bolsas cHem não foram lavadas, independentemente do tempo

de armazenamento, e não foi observada uma diminuição significativa no iCa plasmático após a transfusão. A hipocalcemia predispõe à instabilidade de membrana em níveis baixos de K, o que, provavelmente, pode ter contribuído para o desenvolvimento de HAT. O enxágue de CPDA-1 permitiu um aumento de iCa nas bolsas cHem lavadas (de 0 para $1,44 \pm 0,28$ mg/dL), o que resultou em um menor impacto sobre os níveis de iCa plasmático após transfusão. Este benefício foi observado apenas após transfusão de bolsas lavadas.

LeVeen *et al.*⁶ publicaram, em 1960, o primeiro estudo de 157 casos de parada cardíaca em pacientes cirúrgicos, dos quais 50 apresentaram transfusão de sangue como a única causa. Da mesma forma, no presente estudo, os quatro animais que tiveram parada cardíaca foram transfundidos com cHem com alta concentração de K⁺. A transfusão resultou em um aumento de 90% no K⁺ sérico, o qual foi acompanhado pelo desenvolvimento de um padrão eletrocardiográfico imediatamente após a transfusão que consistiu em taquicardia ventricular polimórfica com alargamento progressivo do QRS evoluindo com ritmo sinoventricular com progressão rápida para fibrilação ventricular e atividade elétrica sem pulso.

Interessantemente a taquicardia ventricular polimórfica desenvolvida nos animais tem características semelhantes à Torsade de Pointes (TdP), sugerindo que a hipomagnesemia e hipocalcemia podem também ter desempenhado um papel no comprometimento da atividade elétrica cardíaca. Apesar dos níveis de magnésio não terem sido mensurados no estudo, sabe-se que a hipomagnesemia transfusional é comum e está

associada à hipocalcemia em pacientes com sangramento crítico requerendo transfusão maciça⁵⁶. O magnésio, assim com o cálcio, é quelado pelo citrato⁵⁷, e a infusão de citrato durante a transfusão rápida de cHem diminui o iCa e o magnésio ionizado. O desenvolvimento de TdP durante a transfusão rápida com hipocalcemia pode refletir hipomagnesemia crítica. Este estudo sugere que a arritmia cardíaca transfusional é uma arritmia complexa, única, de fisiopatologia decorrente da interação entre a isquemia miocárdica do choque com as alterações secundárias à hiperpotassemia, hipocalcemia e provavelmente hipomagnesemia.

Apesar das diferenças entre animais e humanos, este achado eletrocardiográfico sugere que o alargamento do complexo QRS e desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica, durante a administração rápida de cHem, pode indicar o desenvolvimento de HAT grave, ocorrendo em conjunto com outros distúrbios eletrolíticos, que sem tratamento apropriado, pode rapidamente progredir para parada cardíaca.

Além dos efeitos nos níveis de iCa e K, a técnica de lavagem também foi eficaz na redução da concentração de lactato nas bolsas de concentrado de hemácias. Entretanto, isso não teve um impacto sobre o pH dos animais após a transfusão. Todos os animais apresentaram acidemia, independente da bolsa PRBC que receberam, sugerindo que foi induzida pelo choque hemorrágico e que pode não ser revertida pela transfusão de sangue. A acidemia é um importante contribuinte do aumento no K sérico após a transfusão, uma vez que causa desvio do K para fora das células. De fato, a HAT é altamente correlacionada com marcadores de hipóxia tecidual no

choque hemorrágico²⁹. É provável que após o choque grave, áreas distintas do fígado foram lesionadas ou permaneceram anóxicas, uma vez que este é um dos órgãos mais acometidos em termos de tensão de oxigênio tecidual durante a hemorragia⁵⁸. Apesar da reanimação, o fígado reperfundido foi, portanto, incapaz de metabolizar o excesso de lactato⁵⁹ do metabolismo anaeróbico. A suposição de que a função hepática foi comprometida está alinhada com o aumento marcante nas concentrações de glicose sanguínea em todos os grupos após a transfusão. A lavagem também foi capaz de reduzir a carga de glicose das bolsas lavadas; entretanto, isso não teve um impacto sobre os níveis de glicose sanguínea. Além da inibição da glicólise, o aumento na glicose sanguínea pode também ter sido influenciada pelo efeito simpático e a resistência aguda à insulina hepática após o choque hemorrágico⁶⁰. Independente da causa, a hiperglicemia aumenta a osmolaridade sérica, o que, por sua vez, poderia também ter levado à saída de K das células e poderia ter contribuído para o desenvolvimento de hipercalemia.

A qualidade do concentrado de hemácias estocadas a 21 dias lavado imediatamente antes da transfusão melhorou significativamente em relação ao concentrado de hemácias armazenado a 21 dias. Apresentou, em contrapartida, um incremento nos níveis de Cl o que levanta o questionamento sobre a qualidade da solução de lavagem. Mais estudo nos mostraram necessários para testar diferentes soluções de lavagem e suas consequências para o cHem armazenado.

7 CONCLUSÕES

A transfusão de concentrado de hemácia armazenada por 21 dias no choque hemorrágico aumenta o K sérico e diminui o cálcio ionizável os quais foram associados a arritmias cardíacas graves com rápida evolução para parada cardíaca.

A lavagem do concentrado de hemácias estocados a 21 dias antes da transfusão diminui a hipercalemia associada a transfusão e hipocalcemia, enquanto a bolsa de concentrado de hemácias estocada por 5 dias diminui apenas a hipercalemia. Ambas estratégias reduzem a incidência de parada cardíaca associada à transfusão, melhorando a sobrevivência imediata na ressuscitação do choque hemorrágico.

8 ANEXOS

Anexo A - Cartas de Aprovação da Comissão de Ética



DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto de pesquisa nº 359/10 intitulado **“Estudo da homeostase do Potássio após a administração de concentrado de hemácias no choque hemorrágico: estudo experimental em porcos”** foi aprovado em 15.12.10 por este Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP, apresentado pelo pesquisador responsável **Dr. Joel Avancini Rocha Filho** do Departamento de Gastroenterologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

CEP-FMUSP, 19 de setembro de 2011.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa


MEDICINA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

A CEUA da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 07.11.18 **APROVOU** o documento abaixo mencionado para o protocolo de pesquisa nº **359/10** intitulado “**Estudo da homeostase do potássio após a administração de concentrado de hemáciasno choque hemorrágico: estudo experimental em porcos**”.

•

•

Pesquisador Responsável: **Joel Avancini Rocha Filho**

CEUA-FMUSP, 07 de Novembro de 2018



Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais

Anexo B - Dados isolados com animas do experimento

1 Dados demográficos

Grupo	Peso	Vol. Ret.	mL/kg	Vol. Ret.	Óbito
1 - Chem 21	27,50	1.250	45,45		Sim
2 - Chem 21	23,00	1.150	50,00		Sim
3 - Chem 21	23,00	1.250	54,35		Sim
4 - Chem 21	24,00	1.050	43,75		Sim
5 - Chem 21	28,50	1.400	49,12		Não
6 - Chem 21	30,00	1.650	55,00		Não
7 - Chem 21	25,00	1.250	50,00		Não
8 - Chem 21	27,00	1.300	48,15		Não
Grupo	Peso	Vol. Ret.	mL/kg	Vol. Ret.	Óbito
1 - Chem 5	27,00	1.100	40,74		Não
2 - Chem 5	25,00	1.250	50,00		Não
3 - Chem 5	24,00	1.100	45,83		Não
4 - Chem 5	28,00	1.450	51,79		Não
5 - Chem 5	26,00	1.500	57,69		Não
6 - Chem 5	25,00	1.200	48,00		Não
7 - Chem 5	24,00	1.300	54,17		Não
8 - Chem 5	23,00	1.150	50,00		Não
Grupo	Peso	Vol. Ret.	mL/kg	Vol. Ret.	Óbito
1 - Chem L	28,00	1.150	41,07		Não
2 - Chem L	23,00	1.150	50,00		Não
3 - Chem L	27,00	1.050	38,89		Não
4 - Chem L	30,00	1.300	43,33		Não
5 - Chem L	25,00	1.250	50,00		Não
6 - Chem L	30,00	1.650	55,00		Não
7 - Chem L	25,00	1.350	54,00		Não
8 - Chem L	26,00	1.450	55,77		Não

2 Grupo CHEM 5

Grupo	PAM Basal	PAM Shock	PAM T2	PAM TR 5	PAM TR 10	PAM TR 20	PAM TR 30	FC Basal	FC Shock	FC TR 2	FC TR 5	FC TR 10	FC TR 20	FC TR 30
1. Chem 5	85	36	52	75	89	73	63	125	229	208	186	166	181	197
2. Chem 5	82	40	50	77	84	96	79	104	261	227	182	179	142	197
3. Chem 5	92	35	59	64	98	107	100	86	222	203	180	129	152	178
4. Chem 5	80	37	72	85	113	91	94	108	242	217	201	150	206	200
5. Chem 5	75	30	80	110	107	108	93	80	250	189	170	158	139	144
6. Chem 5	86	28	50	77	101	100	87	124	250	220	212	180	180	194
7. Chem 5	81	36	66	85	95	93	86	104	258	200	182	158	170	170
8. Chem 5	86	24	45	65	81	108	89	119	222	155	132	167	166	158
Grupo	PVC Basal	PVC Shock	PVC TR 2	PVC TR 5	PVC TR 10	PVC TR 20	PVC TR 30	ETCO ₂ Basal	ETCO ₂ Shock	ETCO ₂ TR 2	ETCO ₂ TR 5	ETCO ₂ TR 10	ETCO ₂ TR 20	ETCO ₂ TR 30
1. Chem 5	5	3	5	4	6	5	5	36	26	36	43	41	37	36
2. Chem 5	5	0	2	3	2	6	3	36	30	40	41	43	45	45
3. Chem 5	6	2	3	3	5	4	4	42	35	43	41	47	49	48
4. Chem 5	8	3	6	5	5	7	6	36	20	22	27	32	33	35
5. Chem 5	11	5	7	6	8	7	7	33	16	30	35	38	40	44
6. Chem 5	9	3	6	6	7	9	6	33	18	38	40	42	45	45
7. Chem 5	6	2	3	5	5	6	6	38	22	32	38	38	40	40
8. Chem 5	8	1	5	6	6	7	5	34	16	31	36	35	38	42
Grupo	pH A Basal	pH A Shock	pH A TR 2	pH A TR 5	pH A TR 10	pH A TR 20	pH A TR 30	pH V Basal	pH V Shock	pH V TR 2	pH V TR 5	pH V TR 10	pH V TR 20	pH V TR 30
1. Chem 5	7,440	7,458	7,269	7,202	7,219	7,301	7,345	7,390	7,256	7,174	7,132	7,156	7,208	7,236
2. Chem 5	7,501	7,369	7,233	7,242	7,217	7,172	7,233	7,430	7,253	7,172	7,156	7,141	7,133	7,157
3. Chem 5	7,427	7,438	7,323	7,344	7,261	7,281	7,318	7,400	7,321	7,286	7,276	7,235	7,246	7,291
4. Chem 5	7,422	7,448	7,167	7,108	7,049	7,094	7,112	7,365	7,231		7,066	7,014	6,995	6,997
5. Chem 5	7,492	7,625	7,382	7,252	7,299	7,330	7,394	7,437	7,382	7,284	7,206	7,235	7,269	7,321
6. Chem 5	7,491	7,495	7,179	7,164	7,179	7,264	7,306	7,436	7,198	7,137	7,113	7,141	7,200	7,232
7. Chem 5	7,380	7,475	7,267	7,225	7,228	7,262	7,301	7,341	7,333	7,247	7,210	7,209	7,227	7,254
8. Chem 5	7,444	7,590	7,332	7,274	7,282	7,304	7,386	7,384	7,356	7,229	7,227	7,252	7,231	7,332

continua

continuação

Grupo	PCO2 A Basal	PCO2 A Shock	PCO2 A TR 2	PCO2 A TR 5	PCO2 A TR 10	PCO2 A TR 20	PCO2 A TR 30	PCO2 V Basal	PCO2 V Shock	PCO2 V TR 2	PCO2 V TR 5	PCO2 V TR 10	PCO2 V TR 20	PCO2 V TR 30
1. Chem 5	40,3	30,7	39,8	51,1	49,0	44,3	41,5	48,3	60,5	66,9	70,4	63,0	61,1	59,0
2. Chem 5	37,3	37,5	48,4	46,5	49,7	52,9	51,5	47,7	60,0	70,0	71,8	70,3	66,2	67,6
3. Chem 5	47,4	41,7	50,8	49,0	56,7	58,2	54,1	52,8	51,1	59,6	64,0	63,6	64,5	58,7
4. Chem 5	42,4	23,5	29,9	32,8	53,9	47,6	49,4	52,0	58,8		76,4	78,0	84,5	85,0
5. Chem 5	36,5	21,6	32,5	49,2	43,8	42,0	39,8	44,3	48,9	53,2	63,3	56,2	52,3	50,5
6. Chem 5	41,6	24,5	58,9	63,0	60,9	53,5	49,7	51,3	63,2	80,2	82,1	73,3	67,6	65,8
7. Chem 5	50,5	34,6	56,0	56,1	55,0	54,3	53,0	57,5	56,3	64,1	63,5	62,5	62,7	61,7
8. Chem 5	39,9	23,1	39,6	43,7	43,6	44,6	40,3	48,5	50,1	63,7	56,8	50,6	54,6	47,4
Grupo	Ht A Basal	Ht A Shock	Ht A TR 2	Ht A TR 5	Ht A TR 10	Ht A TR 20	Ht A TR 30	SO2 V Basal	SO2 V Shock	SO2 V TR 2	SO2 V TR 5	SO2 V TR 10	SO2 V TR 20	SO2 V TR 30
1. Chem 5	29,8	23,8	30,5	29,2	27,8	24,8	23,8	72,3	10,6	19,7	44,4	56,6	36,9	33,8
2. Chem 5	26,7	23,4	32,2	33,6	29,0	21,3	25,2	58,0	15,0	24,8	24,9	35,3	50,3	48,6
3. Chem 5	30,6	27,1	34,0	34,5	30,7	32,7	24,3	72,4	25,4	68,7	53,4	69,1	71,8	75,7
4. Chem 5	25,3	22,3	34,3	32,6	25,3	35,1	34,3	69,8	10,3		15,2	22,3	5,6	10,5
5. Chem 5	28,5	29,3	42,3	35,8	29,3	25,6	29,6	65,8	10,9	29,4	56,3	65,6	69,9	64,9
6. Chem 5	33,2	28,6	43,6	37,9	33,2	29,5	32,1	47,8	7,2	23,2	50,6	63,6	50,2	49,5
7. Chem 5	27,5	27,2	41,6	38,5	30,7	28,6	32,0	61,3	27,9	52,5	75,3	73,6	69,1	67,4
8. Chem 5	24,7	25,4	42,0	33,5	26,8	24,3	30,7	62,5	7,2	38,1	59,3	74,3	80,1	79,1
Grupo	K A Basal	K A Shock	K A TR 2	K A TR 5	K A TR 10	K A TR 20	K A TR 30	K V Basal	K V Shock	K V TR 2	K V TR 5	K V TR 10	K V TR 20	K V TR 30
1. Chem 5	3,6	6,5	6,7	4,0	3,1	3,0	3,1	3,6	5,8	5,7	4,0	3,2	3,1	3,2
2. Chem 5	4,0	6,7	4,8	4,3	3,8	3,2	3,3	3,9	5,4	5,0	4,4	3,9	3,4	3,4
3. Chem 5	3,9	5,2	4,7	4,0	3,6	3,3	3,2	4,0	4,8	4,8	4,3	3,5	3,4	3,3
4. Chem 5	3,4	6,9	5,0	4,7	3,9	3,9	3,1	3,4	7,2		4,5	3,9	3,9	3,8
5. Chem 5	3,8	8,0	6,9	4,3	3,2	3,3	3,3	3,8	7,9	7,0	4,3	3,4	3,4	3,3
6. Chem 5	3,5	7,5	4,9	4,5	3,5	3,0	3,0	3,5	8,3	4,7	4,5	3,6	3,1	3,1
7. Chem 5	4,2	8,1	5,3	4,3	3,9	3,7	3,7	4,2	6,4	5,7	4,5	4,1	3,8	3,8
8. Chem 5	3,6	7,6	4,9	3,5	3,1	3,0	3,2	3,6	7,5	5,4	3,9	3,1	3,1	3,3

continua

conclusão

Grupo	Ca A Basal	Ca A Shock	Ca A TR 2	Ca A TR 5	Ca A TR 10	Ca A TR 20	Ca A TR 30	Glic A Basal	Glic A Shock	Glic A TR 2	Glic A TR 5	Glic A TR 10	Glic A TR 20	Glic A TR 30
1. Chem 5	5,40	5,36	4,22	4,86	4,95	4,99	5,09	104	158	144	114	101	101	100
2. Chem 5	4,75	4,89	4,03	4,44	4,67	4,74	4,85	103	133	125	120	99	74	81
3. Chem 5	5,07	5,13	4,51	4,69	4,77	4,85	4,96	74	52	59	56	42	45	50
4. Chem 5	4,95	5,04	3,51	3,67	4,50	4,50	4,63	101	378	455	296	243	244	216
5. Chem 5	4,73	4,71	2,93	3,92	4,28	4,31	4,31	69	81	108	85	78	77	91
6. Chem 5	4,61	4,79	3,25	4,06	4,26	4,39	4,37	96	174	189	145	116	103	98
7. Chem 5	4,69	4,58	3,63	3,82	4,15	4,32	4,33	70	66	93	77	64	64	70
8. Chem 5	4,61	4,76	3,62	4,05	4,29	4,36	4,45	68	62	87	73	69	72	88
Grupo	Lact A Basal	Lact A Shock	Lact A TR 2	Lact A TR 5	Lact A TR 10	Lact A TR 20	Lact A TR 30	BE A Basal	BE A Shock	BE A TR 2	BE A TR 5	BE A TR 10	BE A TR 20	BE A TR 30
1. Chem 5	23	70	93	102	103	79	71	3,1	-0,2	-8,0	-7,4	-7,1	-4,2	-2,8
2. Chem 5	14	68	79	87	92	96	76	5,6	-0,2	-6,6	-6,8	-7,0	-8,5	-5,4
3. Chem 5	11	33	47	46	65	52	44	6,4	4,5	0,3	1,0	-1,5	0,6	1,5
4. Chem 5	12	87	103	137	123	115	110	3,0	2,9	-16,5	-17,7	-14,4	-14,0	-12,7
5. Chem 5	14	34	52	79	76	71	53	4,3		-5,3	-5,1	-4,6	-3,5	-0,5
6. Chem 5	16	80	90	102	101	77	72	7,8	1,7	-6,0	-5,7	-5,4	-2,6	-1,4
7. Chem 5	12	36	43	67	69	57	45	4,4	3,6	-1,4	-4,1	-4,4	-2,4	-0,3
8. Chem 5	10	33	46	71	72	64	42	3,0	1,9	-4,5	-6,0	-5,6	-3,8	-0,7

3 Grupo CHEM 21

Grupo	Peso	Vol. Ret.	mL/kg	Vol. Ret.	K bolsas	Óbito
1 - Chem 21	27,50	1.250	45,45	26,5	Sim	
2 - Chem 21	23,00	1.150	50,00	25,0	Sim	
3 - Chem 21	23,00	1.250	54,35	20,0	Sim	
4 - Chem 21	24,00	1.050	43,75	27,0	Sim	
5 - Chem 21	28,50	1.400	49,12	24,0	Não	
6 - Chem 21	30,00	1.650	55,00	27,5	Não	
7 - Chem 21	25,00	1.250	50,00	20,0	Não	
8 - Chem 21	27,00	1.300	48,15	28,0	Não	

Grupo	PAM Basal	PAM Shock	PAM T2	PAM TR 5	PAM TR 10	PAM TR 20	PAM TR 30	FC Basal	FC Shock	FC TR 2	FC TR 5	FC TR 10	FC TR 20	FC TR 30
1. Chem 21	76	35						120	275					
2. Chem 21	75	38	20					110	271	48				
3. Chem 21	71	36	21					92	270	80				
4. Chem 21	70	35	20					98	240	100				
5. Chem 21	76	34	68	76	95	102	104	146	223	170	150	147	140	145
6. Chem 21	125	36	59	56	86	104	99	176	269	262	257	242	224	219
7. Chem 21	99	34	50	60	69	88	77	114	240	222	215	196	192	189
8. Chem 21	83	37	46	65	82	123	119	139	273	254	254	253	223	237
Grupo	PVC Basal	PVC Shock	PVC TR 2	PVC TR 5	PVC TR 10	PVC TR 20	PVC TR 30	ETCO2 Basal	ETCO2 Shock	ETCO2 TR 2	ETCO2 TR 5	ETCO2 TR 10	ETCO2 TR 20	ETCO2 TR 30
1. Chem 21	6	3						29	21					
2. Chem 21	6	3	1					30	25	8				
3. Chem 21	7	2	2					35	28	18				
4. Chem 21	5	2	1					28	25	34				
5. Chem 21	4	2	3	5	7	6	4	42	33	45	44	42	45	47
6. Chem 21	5	2	2	4	5	5	5	36	30	36	37	41	41	40
7. Chem 21	7	6	6	5	6	6	5	47	30	42	46	51	54	49
8. Chem 21	6	2	2	3	4	7	4	42	21	27	35	43	52	48
Grupo	pH A Basal	pH A Shock	pH A TR 2	pH A TR 5	pH A TR 10	pH A TR 20	pH A TR 30	pH V Basal	pH V Shock	pH V TR 2	pH V TR 5	pH V TR 10	pH V TR 20	pH V TR 30
1. Chem 21	7,510	7,412	7,197					7,477	7,240	6,962				
2. Chem 21	7,483	7,514	7,211					7,412	7,347	7,233				
3. Chem 21	7,435	7,415	7,122					7,378	7,265	7,112				
4. Chem 21	7,546	7,508	7,151					7,450	7,348	7,258				
5. Chem 21	7,418	7,449	7,301	7,274	7,251	7,264	7,277	7,377	7,343	7,233	7,216	7,224	7,220	7,233
6. Chem 21	7,459	7,429	7,336	7,311	7,266	7,269	7,305	7,422	7,283	7,235	7,222	7,205	7,221	7,238
7. Chem 21	7,340	7,273	7,167	7,115	7,113	7,072	7,123	7,298	7,080	7,034	7,041	7,049	7,028	7,072
8. Chem 21	7,344	7,199	7,032	7,031	7,005	7,049	7,086	7,288	7,000	6,907	6,957	6,967	7,029	7,058

continua

continuação

Grupo	PCO2 A Basal	PCO2 A Shock	PCO2 A TR 2	PCO2 A TR 5	PCO2 A TR 10	PCO2 A TR 20	PCO2 A TR 30	PCO2 V Basal	PCO2 V Shock	PCO2 V TR 2	PCO2 V TR 5	PCO2 V TR 10	PCO2 V TR 20	PCO2 V TR 30
1. Chem 21	33,9	33,0	38,6					38,4	57,7	79,3				
2. Chem 21	35,7	30,4	48,6					45,6	52,9	62,2				
3. Chem 21	40,9	36,4	59,6					48,9	62,2	75,0				
4. Chem 21	30,4	28,9	63,4					41,1	51,7	58,5				
5. Chem 21	49,7	41,1	54,7	57,6	54,3	57,9	57,4	56,4	57,3	70,0	72,2	62,7	67,1	66,5
6. Chem 21	39,5	35,0	39,3	42,1	47,9	47,6	45,4	44,4	57,0	59,7	61,1	60,1	55,7	55,8
7. Chem 21	51,6	45,4	53,0	58,7	63,3	68,4	62,3	60,9	85,1	85,7	75,7	80,0	82,0	75,9
8. Chem 21	51,4	45,9	59,1	63,7	75,0	68,7	66,3	63,6	85,4	93,7	91,3	86,4	76,8	75,4
Grupo	Ht A Basal	Ht A Shock	Ht A TR 2	Ht A TR 5	Ht A TR 10	Ht A TR 20	Ht A TR 30	SO2 V Basal	SO2 V Shock	SO2 V TR 2	SO2 V TR 5	SO2 V TR 10	SO2 V TR 20	SO2 V TR 30
1. Chem 21	27,2	25,0	31,6					65,8	23,9	33,5				
2. Chem 21	27,7	28,3	41,8					56,9	14,6	21,5				
3. Chem 21	31,0	28,1	40,1					64,8	13,4	28,4				
4. Chem 21	28,2	27,5	37,4					49,0	20,9	24,8				
5. Chem 21	26,1	25,0	34,9	33,2	29,6	28,3	28,1	94,2	44,7	54,5	56,3	65,3	66,2	69,7
6. Chem 21	33,5	26,2	33,8	33,0	26,9	25,4	27,9	85,7	20,2	33,3	38,3	60,2	73,3	66,2
7. Chem 21	28,3	23,6	40,2	37,7	28,7	26,9	25,3	57,3	4,7	18,8	43,2	41,8	55,1	49,1
8. Chem 21	30,6	28,5	31,2	33,2	30,3	26,1	29,8	45,1	3,5	22,4	37,1	48,9	59,4	60,4
Grupo	K A Basal	K A Shock	K A TR 2	K A TR 5	K A TR 10	K A TR 20	K A TR 30	K V Basal	K V Shock	K V TR 2	K V TR 5	K V TR 10	K V TR 20	K V TR 30
1. Chem 21	3,5	7,8	14,1					3,6	6,2	19,9				
2. Chem 21	3,8	5,9	13,7					3,7	4,3	7,1				
3. Chem 21	3,8	6,4	11,3					3,8	4,9	9,0				
4. Chem 21	3,7	6,1	11,1					3,5	4,7	6,4				
5. Chem 21	3,9	5,8	5,6	5,2	4,1	3,9	3,8	4,0	5,2	5,2	5,0	4,2	3,9	3,8
6. Chem 21	3,6	5,6	6,6	4,9	3,7	3,6	3,4	3,7	4,4	5,2	4,7	3,9	3,7	3,5
7. Chem 21	3,9	7,4	6,6	5,7	4,3	3,6	3,7	3,9	7,9	7,3	5,6	4,3	3,6	3,7
8. Chem 21	4,7	7,3	7,6	5,9	4,9	4,1	4,0	4,0	7,2	6,9	5,5	4,9	4,2	4,1

continua

conclusão

Grupo	Ca A Basal	Ca A Shock	Ca A TR 2	Ca A TR 5	Ca A TR 10	Ca A TR 20	Ca A TR 30	Glic A Basal	Glic A Shock	Glic A TR 2	Glic A TR 5	Glic A TR 10	Glic A TR 20	Glic A TR 30
1. Chem 21	4,86	5,07	3,84					80	271	327				
2. Chem 21	4,34	4,38	3,01					84	102	120				
3. Chem 21	4,52	4,53	3,66					103	172	145				
4. Chem 21	4,38	4,43	3,07					89	104	111				
5. Chem 21	4,95	5,07	4,06	3,94	4,43	4,73	4,87	86	87	96	99	74	74	75
6. Chem 21	4,99	5,13	4,43	4,78	4,99	4,99	4,98	134	308	336	319	268	210	197
7. Chem 21	5,18	5,05	4,07	4,38	4,80	5,05	5,11	114	382	407	345	321	252	235
8. Chem 21	4,93	5,02	3,80	4,06	4,63	4,76	4,74	124	412	436	381	279	243	235
Grupo	Lact A Basal	Lact A Shock	Lact A TR 2	Lact A TR 5	Lact A TR 10	Lact A TR 20	Lact A TR 30	BE A Basal	BE A Shock	BE A TR 2	BE A TR 5	BE A TR 10	BE A TR 20	BE A TR 30
1. Chem 21	16	62	100					3,8	0,0	-12,1				
2. Chem 21	14	29	69					3,1	3,2	-7,7				
3. Chem 21	8	41	82					3,0	1,4	-9,2				
4. Chem 21	12	41	70					3,7	1,7	-6,3				
5. Chem 21	12	39	55	59	77	65	61	7,0	4,6	0,5	-0,2	-3,1	-0,8	-0,1
6. Chem 21	15	51	64	67	77	78	70	3,9	0,6	-4,4	-4,6	-4,7	-4,7	-3,4
7. Chem 21	23	70	79	92	88	91	83	1,9	-2,5	-8,7	-9,9	-8,6	-9,7	-8,4
8. Chem 21	27	104	116	116	117	111	94	2,1	-4,6	-14,0	-13,0	-11,8	-10,8	-9,4

4 Grupo Chem 21 L

Grupo	Peso	Vol. Ret. mL/kg	Vol. Ret.	K bolsas	Óbito
1 - Chem 21	28,00	1.150	41,07	7,7	Não
2 - Chem 21	23,00	1.150	50,00	5,3	Não
3 - Chem 21	27,00	1.050	38,89	6,6	Não
4 - Chem 21	30,00	1.300	43,33	6,3	Não
5 - Chem 21	25,00	1.250	50,00	6,9	Não
6 - Chem 21	30,00	1.650	55,00	8,2	Não
7 - Chem 21	25,00	1.350	54,00	8,4	Não
8 - Chem 21	26,00	1.450	55,77	10,4	Não

Grupo	PAM Basal	PAM Shock	PAM T2	PAM TR 5	PAM TR 10	PAM TR 20	PAM TR 30	FC Basal	FC Shock	FC TR 2	FC TR 5	FC TR 10	FC TR 20	FC TR 30
1. Chem 21L	80	39	66	91	99	111	103	116	244	218	208	169	139	149
2. Chem 21 L	84	32	38	44	67	94	92	179	257	211	204	189	249	247
3. Chem 21 L	87	34	60	66	78	124	118	176	242	224	220	200	198	200
4. Chem 21 L	105	33	43	55	65	100	105	120	254	245	240	240	207	182
5. Chem 21 L	122	36	47	57	110	101	93	120	248	233	210	179	180	170
6. Chem 21 L	91	35	51	60	106	100	104	75	249	227	190	182	169	189
7. Chem 21 L	78	30	47	48	94	107	111	118	246	209	184	149	144	155
8. Chem 21 L	94	29	48	65	88	131	107	82	227	223	214	189	179	164
Grupo	PVC Basal	PVC Shock	PVC TR 2	PVC TR 5	PVC TR 10	PVC TR 20	PVC TR 30	ETCO2 Basal	ETCO2 Shock	ETCO2 TR 2	ETCO2 TR 5	ETCO2 TR 10	ETCO2 TR 20	ETCO2 TR 30
1. Chem 21L	7	5	5	6	7	7	6	33	25	32	37	35	38	37
2. Chem 21 L	4	3	6	5	4	3	3	36	16	26	34	37	44	40
3. Chem 21 L	10	4	6	6	6	9	8	36	27	39	38	44	47	45
4. Chem 21 L	7	3	3	4	4	6	6	35	22	28	29	28	43	41
5. Chem 21 L	8	2	4	6	6	7	7	41	30	38	39	49	46	46
6. Chem 21 L	8	3	4	6	7	6	6	44	28	37	45	58	54	51
7. Chem 21 L	6	3	4	6	7	6	5	41	24	33	38	49	48	48
8. Chem 21 L	7	1	3	4	6	6	7	47	27	40	46	48	51	50
Grupo	pH A Basal	pH A Shock	pH A TR 2	pH A TR 5	pH A TR 10	pH A TR 20	pH A TR 30	pH V Basal	pH V Shock	pH V TR 2	pH V TR 5	pH V TR 10	pH V TR 20	pH V TR 30
1. Chem 21L	7,460	7,476	7,293	7,252	7,236	7,253	7,293	7,380	7,324	7,243	7,194	7,191	7,217	7,227
2. Chem 21 L	7,523	7,539	7,321	7,384	7,228	7,146	7,215	7,467	7,357	7,224	7,189	7,127	7,109	7,159
3. Chem 21 L	7,405	7,379	7,196	7,206	7,181	7,155	7,194	7,335	7,242	7,135	7,137	7,120	7,126	7,151
4. Chem 21 L	7,434	7,431	7,262	7,235	7,239	7,138	7,177	7,407	7,244	7,170	7,149	7,117	7,091	7,106
5. Chem 21 L	7,380	7,421	7,290		7,221	7,254	7,280							
6. Chem 21 L	7,354	7,397	7,072	7,067	7,035	7,135	7,186	7,335	7,182	6,984	6,985	6,977	7,079	7,112
7. Chem 21 L	7,426	7,432	7,212	7,182	7,031	7,105	7,138	7,397	7,233	7,128	7,067	7,013	7,048	7,083
8. Chem 21 L	7,347	7,444	7,184	7,132	7,100	7,118	7,163	7,272	7,219	7,094	7,051	7,048	7,070	7,109

continua

continuação

Grupo	PCO2 A Basal	PCO2 A Shock	PCO2 A TR 2	PCO2 A TR 5	PCO2 A TR 10	PCO2 A TR 20	PCO2 A TR 30	PCO2 V Basal	PCO2 V Shock	PCO2 V TR 2	PCO2 V TR 5	PCO2 V TR 10	PCO2 V TR 20	PCO2 V TR 30
1. Chem 21L	39,6	33,0	42,7	46,1	45,6	48,3	46,9	51,5	55,6	60,4	65,0	61,2	56,7	59,0
2. Chem 21 L	39,5	24,6	28,5	20,9	32,6	59,1	51,1	46,9	49,6	58,5	57,1	62,6	70,5	63,1
3. Chem 21 L	47,9	41,2	54,5	53,8	61,0	64,3	62,3	60,2	70,2	85,0	83,2	83,7	74,4	73,1
4. Chem 21 L	45,0	31,2	34,0	37,7	36,2	57,9	53,6	49,4	61,6	67,3	69,1	73,8	71,4	69,0
5. Chem 21 L	59,3	40,1	45,1		58,5	58,5	54,7							
6. Chem 21 L	54,2	36,8	46,4	55,5	74,0	64,0	61,2	57,8	76,0	89,6	96,5	89,9	78,2	78,7
7. Chem 21 L	47,9	35,5	42,7	41,0	68,0	65,1	63,0	53,8	73,2	80,7	90,2	84,8	80,3	78,1
8. Chem 21 L	56,6	32,6	45,2	55,5	66,9	66,8	63,3	66,5	73,9	85,2	89,2	86,7	78,2	75,2
Grupo	Ht A Basal	Ht A Shock	Ht A TR 2	Ht A TR 5	Ht A TR 10	Ht A TR 20	Ht A TR 30	SO2 V Basal	SO2 V Shock	SO2 V TR 2	SO2 V TR 5	SO2 V TR 10	SO2 V TR 20	SO2 V TR 30
1. Chem 21L	25,0	23,5	35,0	33,4	34,1	25,9	29,1	50,3	31,8	47,9	52,8	69,4	81,0	74,6
2. Chem 21 L	27,7	25,5	38,5	37,2	29,8	28,5	25,6	69,9	21,9	28,0	14,7	18,8	63,8	66,7
3. Chem 21 L	29,0	27,5	38,5	40,1	33,3	27,3	28,5	59,4	25,6	33,5	36,5	52,7	77,0	67,6
4. Chem 21 L	26,0	26,1	32,4	35,4	33,6	24,0	20,2	82,7	18,9	17,9	21,6	14,3	48,6	51,9
5. Chem 21 L	29,2	26,8	41,1	33,8	29,8	31,2	32,8							
6. Chem 21 L	31,8	28,9	43,3	35,6	31,9	33,6	34,3	87,0	12,3	17,4	26,7	67,7	50,1	58,9
7. Chem 21 L	33,2	29,5	38,2	33,2	29,3	29,3	30,6	87,1	25,8	22,9	25,0	65,6	59,2	66,5
8. Chem 21 L	33,7	30,7	46,2	44,4	39,8	33,6	32,7	87,1	18,3	25,7	38,3	64,9	86,0	83,9
Grupo	K A Basal	K A Shock	K A TR 2	K A TR 5	K A TR 10	K A TR 20	K A TR 30	K V Basal	K V Shock	K V TR 2	K V TR 5	K V TR 10	K V TR 20	K V TR 30
1. Chem 21L	3,7	6,2	5,5	4,2	3,4	3,1	3,1	3,6	4,8	4,7	4,3	3,6	3,2	3,2
2. Chem 21 L	3,6	11,0	11,9	11,6	10,1	3,9	3,2	3,5	8,0	9,1	12,3	9,9	4,0	3,4
3. Chem 21 L	3,9	6,9	5,0	4,5	3,6	3,2	3,2	3,9	5,5	5,0	4,4	3,8	3,3	3,3
4. Chem 21 L	3,6	6,8	7,0	5,7	5,6	3,6	3,4	3,6	5,1	5,6	5,4	5,1	3,7	3,5
5. Chem 21 L	3,5	6,0	4,8		3,3	3,3	3,4							
6. Chem 21 L	4,2	7,8	6,5	5,9	4,4	3,8	4,0	4,0	7,6	6,4	5,7	4,5	3,9	4,0
7. Chem 21 L	4,0	6,3	6,0	4,3	4,0	3,4	3,4	4,1	4,6	5,0	4,4	4,0	3,4	3,4
8. Chem 21 L	4,1	6,2	5,6	4,5	4,0	3,5	3,5	4,0	4,3	4,9	4,5	4,1	3,6	3,5

continua

conclusão

Grupo	Ca A Basal	Ca A Shock	Ca A TR 2	Ca A TR 5	Ca A TR 10	Ca A TR 20	Ca A TR 30	Glic A Basal	Glic A Shock	Glic A TR 2	Glic A TR 5	Glic A TR 10	Glic A TR 20	Glic A TR 30
1. Chem 21L	4,74	4,91	4,49	4,64	4,82	5,01	5,05	146	265	265	280	243	181	176
2. Chem 21 L	4,92	4,66	4,79	4,71	4,87	4,80	4,78	84	60	50	44	29	44	45
3. Chem 21 L	5,18	5,02	4,91	4,89	4,90	5,23	5,12	88	297	299	287	226	140	145
4. Chem 21 L	5,17	5,05	4,90	5,07	4,99	5,18	5,19	105	273	284	287	262	165	139
5. Chem 21 L	5,00	4,83	4,76		4,83	4,89	4,96	101	72	63		48	63	55
6. Chem 21 L	4,98	4,77	4,97	4,87	4,80	4,71	4,63	100	294	455	420	296	283	252
7. Chem 21 L	5,34	4,88	4,78	4,70	4,92	4,88	4,80	95	317	304	236	152	133	124
8. Chem 21 L	4,98	4,74	4,63	4,74	4,78	4,84	4,90	113	252	231	188	158	130	128
Grupo	Lact A Basal	Lact A Shock	Lact A TR 2	Lact A TR 5	Lact A TR 10	Lact A TR 20	Lact A TR 30	BE A Basal	BE A Shock	BE A TR 2	BE A TR 5	BE A TR 10	BE A TR 20	BE A TR 30
1. Chem 21L	24	53	67	69	82	74	64	4,1	2,5	-5,4	6,4	-7,5	-5,4	-3,5
2. Chem 21 L	13	62	72	69	116	104	94	8,9	1,9	-10,6	-11,9	-13,0	-8,0	-6,6
3. Chem 21 L	19	71	74	71	79	85	80	4,9	1,9	-6,5	-6,2	-5,2	-5,8	-3,9
4. Chem 21 L	15	62	78	82	88	92	94	5,4	-0,4	-10,9	-10,6	-11,0	-8,8	-7,9
5. Chem 21 L	18	42	52		48	64	60	5,8	4,1	-4,5		-3,5	-1,2	-1,0
6. Chem 21 L	15	53	100	94	100	77	64	4,2	1,9	-15,3	-13,2	-10,0	-7,1	-4,8
7. Chem 21 L	14	51	70	95	122	104	95	6,5	3,6	-9,9	-12,0	-11,8	-8,6	-7,2
8. Chem 21 L	14	46	69	85	90	88	84	4,9	1,8	-10,5	-9,9	-8,4	-7,4	-5,6

9 REFERÊNCIAS

1. Liberman M, Roudsari BS. Prehospital trauma care: What do we really know? *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(6):691–6.
2. Mackenzie EJ. Epidemiology of injuries: Current trends and future challenges. *Epidemiol Rev*. 2000;22(1):112–9.
3. Fülöp A, Turóczy Z, Garbaisz D, Harsányi L, Szijártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: A review. *Eur Surg Res*. 2013;50(2):57–70.
4. Bougié A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):1–9.
5. Spinella PC, Cap AP. Whole blood: Back to the future. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(6):536–42.
6. Leveen HH, Pasternack HS, Lustrin I, Shapiro RB, Becker E, Arthur E. Hemorrhage and trnasfisomn as the major cause of cardiac arrest. *J Am Med Assoc*. 1960;173(7):700–77.
7. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Posner KL, Domino KB, Haberkern CM, et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: Update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry. *Anesth Analg*. 2007;105(2):344–50.

8. Brown KA, Bissonnette B, McIntyre B. Hyperkalaemia during rapid blood transfusion and hypovolaemic cardiac arrest in children. *Can J Anaesth.* 1990;37(7):747–54.
9. Flick RP, Sprung J, Harrison TE, Gleich SJ, Schroeder DR, Hanson AC, et al. Perioperative cardiac arrests in children between 1988 and 2005 at a tertiary referral center: A study of 92,881 patients. *Anesthesiology.* 2007;106(2):226–37.
10. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: A case series. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1062–9.
11. Lee AC, Reduque LL, Luban NLC, Ness PM, Anton B, Heitmiller ES. Transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest in pediatric patients receiving massive transfusion. *Transfusion.* 2014;54(1):244–54.
12. Vraets A, Lin Y, Callum JL. Transfusion-associated hyperkalemia. *Transfus Med Rev.* 2011 Jul;25(3):184–96.
13. Wang D, Sun J, Solomon SB, Klein HG, Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: A meta-analysis. *Transfusion.* 2012;52(6):1184–95.
14. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, M.D., and Eugene H. Blackstone EB. Duration of Red-Cell Storage and Complications After Cardiac Surgery. *Surv Anesthesiol.* 2010;54(1):6–7.

15. Weinberg JA, McGwin G, Vandromme MJ, Marques MB, Melton SM, Reiff DA, et al. Duration of red cell storage influences mortality after trauma. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2010;69(6):1427–32.
16. Eikelboom JW, Cook RJ, Liu Y, Heddle NM. Duration of red cell storage before transfusion and in-hospital mortality. *Am Heart J*. 2010 May;159(5):737–743.e1.
17. Hess JR. Red cell storage. *J Proteomics*. 2010 Jan 3;73(3):368–73.
18. Lockwood WB, Leonard J, Liles SL. Storage, monitoring, pretransfusion processing, and distribution of blood components. Roback J, Combs MR, Grossman B, Hillyer C. Technical Manual. 16th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2008. p. 272–92.
19. Baek JH, D'Agnillo F, Vallelian F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y, et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1444–58.
20. Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Storage lesion in banked blood due to hemolysis-dependent disruption of nitric oxide homeostasis. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(6):515–23.
21. Kim-Shapiro DB, Lee J, Gladwin MT. Storage Lesion Role of RBC breakdown. *Transfusion*. 2011;51(4):844–51.

22. Aboudara MC, Hurst FP, Abbott KC, Perkins RM. Hyperkalemia after packed red blood cell transfusion in trauma patients. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl).
23. Schmidt A, Refaai M, Kirkley S, Blumberg N. Proven and potential clinical benefits of washing red blood cells before transfusion: current perspectives. *Int J Clin Transfus Med*. 2016; 4:79–88.
24. Leveen HH, Schatman B, Falk G. Cardiac arrest produced by massive transfusions. *Surgery, Gynecol Obstet*. 1959;109:502–8.
25. Zwemer RL, Scudder J. Blood Potassium during experimental shock. *Surgery*. 1938;4(4):510–27.
26. Leveen HH, Schatman B, Falk G. The consequence of repeated infusions of potassium in acute compensated hypovolemia. *Surgery*. 1960;47:364–7.
27. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Schmittinger CA, et al. Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1160–5.
28. Torres LN, Torres Filho IP, Barbee RW, Tiba MH, Ward KR, Pittman RN. Systemic responses to prolonged hemorrhagic hypotension. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2004;286(5 55-5):1–3.

29. Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LAC, Malbouisson LMS, Carmona MJC, Rocha-E-Silva M, et al. Potassium in hemorrhagic shock: A potential marker of tissue hypoxia. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2010;68(6):1335–41.
30. Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LAC, Holms CA, Rocha JPS, Malbouisson LMS, et al. Hyperkalemia accompanies hemorrhagic shock and correlates with mortality. *Clinics*. 2009;64(6):591–7.
31. Uyehara CFT, Sarkar J. Role of vasopressin in maintenance of potassium homeostasis in severe hemorrhage. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(2):101–3.
32. Mendes CL, Dias SD. Fisiopatologia do choque circulatório. Piras C, Azevedo L, organizadores. *Clínicas de medicina intensiva brasileira: choque circulatório*. Barueri: Manole; 2013. p. 1–9.
33. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med*. 2018;(378):370–9.
34. Alencar J cesar G, Correia VM, Moreira LAC, Netto TAL. Choque. In: Velascos IT, Neto RAB, Souza HP, Marino LO, Marchini JFM, Alencar JCG, organizadores. *Medicina de Urgência - Abordagem Prática*. 16 edição. Santana de Parnaíba: Manole; 2022. p. 125–45.
35. Evora PRB, Silva OC. Choque circulatório, SIRS e disfunção endotelial: uma abordagem conceitual e prática. São Paulo: Atheneu; 2017. p. 1–36.

36. Chipman AM, Jenne C, Wu F, Kozar RA. Contemporary resuscitation of hemorrhagic shock: What will the future hold? *Am J Surg* 220. 2020;(April):580–8.
37. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: Hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2004;8(5):373–81.
38. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: where are we now? *Crit Care Clin*. 2020;36(1):115–24.
39. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med*. 2020 Dec;38(12):2661–6.
40. Abuzeid AM, O’Keeffe T. Review of massive transfusion protocols in the injured, bleeding patient. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):661–7.
41. Yoshida T, Prudent M, D’Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus*. 2019;17(1):27–52.
42. Graw JA, Bünger V, Materne LA, Krannich A, Balzer F, Francis RCE, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in patients with ARDS. *J Clin Med*. 2022;11(1):245.
43. Pulliam KE, Joseph B, Makley AT, Caldwell CC, Lentsch AB, Goodman MD, Pritts TA. Washing packed red blood cells decreases red blood cell storage lesion formation. *Surgery*. 2021;169(3):666–70.

44. Reinhart WH, Piety NZ, Deuel JW, Makhro A, Schulzki T, Bogdanov N, et al. Washing stored red blood cells in an albumin solution improves their morphologic and hemorheologic properties. *Transfusion*. 2015;55(8):1872–81.
45. Refaai MA, Conley GW, Henrichs KF, McRae H, Schmidt AE, Phipps RP, et al. Decreased hemolysis and improved platelet function in blood components washed with plasma-lyte a compared to 0.9% sodium chloride. *Am J Clin Pathol*. 2018;150(2):146–53.
46. Terkildsen JR, Crampin EJ, Smith NP. The balance between inactivation and activation of the Na⁺-K⁺ pump underlies the triphasic accumulation of extracellular K⁺ during myocardial ischemia. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2007;293(5):3036–45.
47. Noma A. ATP- regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983;305(8):147–8.
48. Mitani A, Shattock MJ. Role of Na-activated K channel, Na-K-Cl cotransport, and Na-K pump in [K]⁺ changes during ischemia in rat heart. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1992;263(2 32-2).
49. Buckley JF, Singer M, Clapp LH. Role of KATP channels in sepsis. *Cardiovasc Res*. 2006;72(2):220–30.
50. Singer M, Coluzzi F, Brien AO, Clapp LH. Reversal of life-threatening, drug-related potassium- channel syndrome by glibenclamide. *Lancet*. 2005;365:1873–5.

51. Perkins RM, Aboudara MC, Abbott KC, Holcomb JB. Resuscitative hyperkalemia in noncrush trauma: A prospective, observational study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):313–9.
52. Au BK, Dutton WD, Zaydfudim V, Nunez TC, Young PP, Cotton BA. Hyperkalemia Following Massive Transfusion in Trauma¹. *J Surg Res*. 2009;157(2):284–9.
53. Swindell CG, Barker TA, McGuirk SP, Jones TJ, Barron DJ, Brawn WJ, et al. Washing of irradiated red blood cells prevents hyperkalaemia during cardiopulmonary bypass in neonates and infants undergoing surgery for complex congenital heart disease. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2007;31(4):659–64.
54. Linko K, Tigerstedt I, Bridenbaugh LD. Hyperpotassemia during massive blood transfusions. *Surv Anesthesiol*. 1985;29(2):120.
55. Buchholz DH, Borgia JF, Ward M, Miripol JE, Simpson JM. Comparison of Adsol and CPDA-1 blood preservatives during simulated massive resuscitation after hemorrhage in swine. *Transfusion*. 1999;39(September):998–1004.
56. Ho KM, Leonard A. Risk factors and outcome associated with hypomagnesemia in massive transfusion. *Transfusion*. 2011;51(2):270–6.

57. Mercan D., Bastin G., Lambermont M. DE. Importance os ionized magnesium measurement for monitoring of citrate anticoagulated plateletpheresis. *Transfusion*. 1997;37(4):418–22.
58. Dyson A, Stidwill R, Taylor V, Singer M. The impact of inspired oxygen concentration on tissue oxygenation during progressive haemorrhage. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1783–91.
59. Hussmann B, Lendemans S, de Groot H, Rohrig R. Volume replacement with Ringer-lactate is detrimental in severe hemorrhagic shock but protective in moderate hemorrhagic shock: Studies in a rat model. *Crit Care*. 2014;18(1):1–10.
60. Xu J, Kim HT, Ma Y, Zhao L, Zhai L, Kokorina N, et al. Trauma and hemorrhage-induced acute hepatic insulin resistance: Dominant role of tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*. 2008;149(5):2369–82.